

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Onkologisches Zentrum

Direktor: Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Identifikation präventiver Faktoren zur Verhinderung oder Verzögerung des Auftretens eines Rezidivs bei pT3 Prostatakarzinom-Erkrankungen

Dissertation

Zum Erlangen des Grades eines Doktors der Medizin der medizinischen Fakultät der
Universität Hamburg

vorgelegt von

Susann Knauer (geb.Arlt)
aus Herzberg/Elster

Hamburg 2015

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 04.03.2016**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Andreas Block

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Guido Sauter

1 INHALTSVERZEICHNIS

1	INHALTSVERZEICHNIS	3
2	ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG.....	5
3	EINLEITUNG	6
3.1	Das Prostatakarzinom	7
3.1.1	<i>Die Prostata</i>	7
3.1.2	<i>Epidemiologie des Prostatakarzinoms</i>	7
3.1.3	<i>Früherkennung und Diagnostik.....</i>	8
3.1.4	<i>Klassifikation des Prostatakarzinom.....</i>	10
3.2	Derzeitige Primärtherapieoptionen lokal begrenzter PCA.....	12
3.2.1	<i>active surveillance</i>	12
3.2.2	<i>Chirurgisch.....</i>	12
3.2.3	<i>Radiotherapie</i>	14
3.3	Derzeitige Therapieoptionen von Prostatakarzinomrezidive	14
3.3.1	<i>Definition Rezidiv</i>	14
3.3.2	<i>Therapieoptionen bei Rezidiven</i>	15
3.3.3	<i>Palliative Therapie</i>	15
3.4	Stand der Wissenschaft- WCRF Report 2007	17
3.5	Martini-Interventionsstudie	18
4	MATERIAL UND METHODEN	19
4.1	Grundlagen	19
4.2	Studiendesign.....	19
4.2.1	<i>Hintergrund.....</i>	19
4.2.2	<i>Suchkriterien und Chronologie</i>	19
4.2.3	<i>Datenselektion</i>	21
4.2.4	<i>Qualitätsbeurteilung der Studie</i>	22
4.2.5	<i>Präsentation der Ergebnisse</i>	22
4.3	Update Literatur Januar 2013-Oktober 2014	23
5	ERGEBNISSE	24
5.1	Ergebnisse der Literaturrecherche	24
5.2	Skartierte Gruppen.....	27
5.3	Gruppe Sport.....	29
5.4	Gruppe Komplementärmedizin.....	34
5.4.1	<i>Selen</i>	34
5.4.2	<i>Vitamin D</i>	41
5.4.3	<i>Grüner und schwarzer Tee</i>	47
5.4.4	<i>Mariendistel.....</i>	55
5.4.5	<i>Granatapfel</i>	59

5.5	Gruppe Ernährung.....	60
5.5.1	Zink.....	60
5.5.2	Vitamin E.....	64
5.5.3	Gemüse.....	70
5.5.4	Tomaten.....	76
5.5.5	Rauchen.....	81
5.5.6	Rotes Fleisch.....	88
5.5.7	Milchprodukte.....	95
5.5.8	Fisch/ Omega-3-Fettsäuren.....	102
5.5.9	BMI.....	107
5.5.10	Alkohol.....	115
5.5.11	Fettkonsum/ Diät.....	120
5.6	Update Literatur Januar 2013 bis Oktober 2014.....	121
6	DISKUSSION.....	123
6.1	Allgemein.....	123
6.2	Gruppe Sport.....	124
6.3	Gruppe Komplementärmedizin.....	125
6.4	Gruppe Ernährung.....	127
6.5	Schlussfolgerungen und Konsequenzen.....	132
7	ZUSAMMENFASSUNG.....	134
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	135
8.1	Fachliteratur.....	136
8.2	Literaturverzeichnis für Qualitätsbeurteilung.....	138
9	ABBILDUNGS-UND TABELLENSVERZEICHNIS.....	147
10	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	135
11	ANHANG.....	149
12	DANKSAGUNG.....	159
13	LEBENS LAUF.....	160
14	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....	161

2 ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG

Das Prostatakarzinom ist in Europa das häufigste Karzinom der männlichen Bevölkerung. Allein in Deutschland wird die jährliche Inzidenz auf circa 60000 geschätzt. Unter anderem, auf Grund des demographischen Wandels der letzten Jahre und dem damit steigenden Altersdurchschnitt, rückt die Prävention und Behandlung des Prostatakarzinoms immer deutlicher in den Fokus. Diese Abhängigkeit zwischen einem älter werdenden Patientenkontext und einer daraus resultierenden höheren Inzidenz des Prostatakarzinoms verdeutlicht die Wichtigkeit weitreichender Forschungen. Laut einer Veröffentlichung der WHO 2012 ist die Neuerkrankungsrate des Prostatakarzinoms in West-Asien am niedrigsten. Im Kontrast dazu präsentiert die USA, dicht gefolgt von Europa, die höchste Inzidenz. Um diesem Trend und den damit verbundenen Folgen entgegenzuwirken, befassen sich zahlreiche Forschungsprojekte mit einer gezielteren und verbesserten Früherkennung und Behandlung. (WHO 2012)

In Zusammenarbeit mit der Martiniklinik am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, eines der führenden Zentren für die Behandlung des Prostatakarzinoms in Nordeuropa, wird anhand der folgenden Übersichtsarbeit ein Interventionsprogramm, das „Martini-Lifestyle-Paket“ konzipiert. Dieses beinhaltet die Zusammenstellung unterschiedlichster Faktoren, welche als Einheit versuchen das Rezidivrisiko von Patienten mit dem Tumorstadium pT3 zu reduzieren. Untersuchungen der Martiniklinik ergaben, dass bei ungefähr 50 % dieser Patienten innerhalb von fünf Jahren ein laborchemisches Prostatakarzinomrezidiv auftritt. Diese systematisch erhobene Analyse unterschiedlicher Lebensstilfaktoren aus den Bereichen Ernährung, Sport und Komplementärmedizin soll Grundlage für eine erste Interventionsstudie an Patienten sein. Um das oben genannte „Martini-Lifestyle-Paket“ hinsichtlich der Umsetzbarkeit und Risikoreduktion zu prüfen, ist die Kenntnis und die sinnvolle Zusammenstellung der Datenlage essentiell. Ziel ist es mit diesem Interventionsprogramm eine Verringerung des Wiederauftretens eines kurativ behandelten Prostatakarzinoms um mindestens 10 % zu erreichen.

Die derzeitige Datenverfügbarkeit einzelner Faktoren ist sehr umfangreich. Eine zusammenfassende Übersichtsarbeit lieferte 2007 der World Cancer Research Fund, innerhalb dessen auch das PCA (Prostatakarzinom) betrachtet wurde. Diese Arbeit konzentriert sich dabei auf Faktoren, welche es ermöglichen, durch eine Primärprävention die Inzidenzen einzelner Karzinomarten zu reduzieren. Aufbauend und um eine Analyse von Faktoren hinsichtlich der Tertiärprävention erweiternd, werden innerhalb der folgenden Übersichtsarbeit einzelne Lebensstilfaktoren kritisch hinterfragt und neu bewertet. Am Ende wird eine Empfehlung zu den betrachteten Punkten ausgesprochen und in ein sinnvolles Interventionsprogramm zusammengefasst.

3 EINLEITUNG

In Deutschland steigt auf Grund besserer medizinischer Versorgung die durchschnittliche Lebenserwartung. Patienten werden älter und wollen im Alter fit und gesund bleiben. Das steigende durchschnittliche Lebensalter bringt viele neue Aspekte für die medizinische Versorgung mit sich. So steigt die Inzidenz und Mortalität der männlichen Patienten mit einer Prostatakarzinomerkrankung mit dem Alter an. (Robert-Koch-Institut 2006)

Alterspezifische Erkrankungsraten (Inzidenz) und Sterblichkeit (Mortalität) für Prostatakrebs in Deutschland 2002

Datenquelle: GEKID e.V. mit dem Robert Koch-Institut (2006); Statistisches Bundesamt

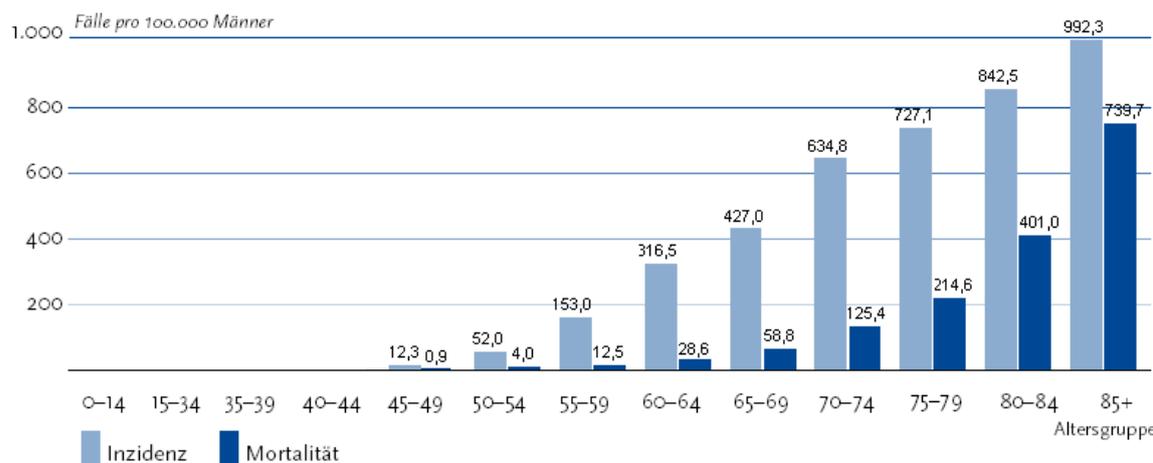


Abb. 1: Altersspezifische Erkrankungsraten (Inzidenz) und Sterblichkeit (Mortalität) für Prostatakrebs [Gesundheitsberichterstattung - Themenhefte, Januar 2007]

Der oben genannte Zusammenhang zwischen höherem Alter und daraus steigender Inzidenz konnte Ries 2004 innerhalb einer Beobachtungsstudie, welche im Zeitraum von 1975-2004 durchgeführt wurde, zeigen. Auf Grund des steigenden Gesundheitsbewusstseins steigt die Nachfrage nach präventiven Maßnahmen. Innerhalb der Prostatakarzinomforschung wurden in den vergangenen Jahren schon viele Fortschritte erzielt. So zeigen zahlreiche Studien, dass durch eine gesunde und ausgewogene Ernährung das Risiko an einem PCA zu erkranken, deutlich gesenkt werden könnte. (Kushi 2006) Dennoch fehlen bis heute klinische Studien, die die Prävention eines Prostatakarzinomrezidivs nach Primärtherapie untersuchen. Zurzeit wird eine abwartende Haltung im Bezug auf das PCA-Rezidiv eingenommen. Erst nach Auftreten eines Rezidivs gibt es Therapiemöglichkeiten, wie im Abschnitt 3.3.2 gezeigt. Der neue Ansatz, welcher innerhalb dieser Übersichtsarbeit und darauf aufbauend in einer ersten Interventionsstudie getestet werden soll, ist eine Tertiärprävention, die das Rezidivrisiko des Prostatakarzinoms senkt. Dabei greift diese Übersichtsarbeit auf Therapieoptionen, die von jedem Patienten ohne große Nebenwirkungen umsetzbar sind, zurück. Es gibt Studien, welche die oben genannten Optionen untersuchen, doch kombinieren nur wenige davon mehrere Faktoren aus den Bereichen Sport, Komplementärmedizin und Ernährung. (siehe Studien in Untergruppe Diät). Umso wichtiger ist es eine Übersichtsarbeit zu erstellen,

welche das Potential der Interventionskomponenten der Teilaspekte dieser Bereiche zusammenfasst. Das erklärte Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, durch die Zusammenstellung konkreter Empfehlungen, Prostatakarzinomrezidive zu minimieren.

3.1 Das Prostatakarzinom

3.1.1 Die Prostata

Die Prostata ist ein ungefähr kastaniengroßes Drüsenorgan, welches im kleinen Becken retrosymphysär liegt. Nach Lowsley (1952) wird die Prostata in fünf Lappen unterteilt, wobei sie aus zwei Seitenlappen, einem Hinterlappen, einem Mittellappen und einem Vorderlappen besteht. Dabei entsteht das PCA bevorzugt aus dem anatomischen Hinterlappen. Histologisch besteht die Prostata aus epithelialen prostatistischen Zellen, die innerhalb eines Stromas, bestehend aus Bindegewebe, glatten Muskelzellen und elastischen Fasern, eingebettet sind. Die Ausführungsgänge der Drüsen vereinen sich und münden in den prostatistischen Teil der Urethra. Die Funktion der Prostata besteht darin einen Teil der Samenflüssigkeit zu produzieren, um die Beweglichkeit und somit Befruchtungsfähigkeit der Spermien zu sichern. Die durch die prostatistischen Zellen produzierten proteolytischen Enzyme sorgen für eine Verflüssigung der nach der Ejakulation koagulierten Samenflüssigkeit. (Hautmann 2010)

3.1.2 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom ist mit einer Inzidenz von ungefähr 60.000 die häufigste Krebserkrankung des Mannes in Deutschland. Innerhalb der Epidemiologie zeigt sich ein Ost-West und Nord-Südgefälle mit steigender Prävalenz für Europäer und Afro-Amerikaner. (WHO) Die Ätiologie wird durch eine Reihe von Risikofaktoren definiert, welche das Auftreten eines Prostatakarzinoms begünstigen. Betrachtet man die genetischen Aspekte der Erkrankung, so zeigt sich für Patienten mit familiärer Vorbelastung ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms. Dabei sind 10-15% aller Prostatakarzinome hereditärer Natur. (Hautmann 2010) Auch spielen andere Faktoren eine Rolle. Eunuchen, welche eine Kastration vor der Pubertät erfahren, entwickeln kein PCA. Daraus schließend wird eine Androgen-Abhängigkeit diskutiert. Durch die unterschiedliche Inzidenz des Prostatakarzinoms, vor allem zwischen der asiatischen und afro-amerikanischen Bevölkerung, wird eine Diätkomponente als Risikofaktor wahrscheinlich. So zeigten Studien, dass asiatische Migranten in den USA das gleiche Risiko aufwiesen wie dort geborene Männer. (Hautmann 2010). Patienten nach einer Vasektomie haben ein signifikant erhöhtes Risiko an einem PCA zu erkranken. (Dennis 2002) Auch ein altersabhängiger Aspekt, welcher durch eine steigende Inzidenz mit höherem Lebensalter gekennzeichnet ist, ist wahrscheinlich. (siehe Abbildung 1)

3.1.3 Früherkennung und Diagnostik

Die Prävention und Früherkennung fortgeschrittener Stadien ist ein essentieller Schwerpunkt bei der Behandlung eines Prostatakarzinoms. Dabei entsteht das PCA in der peripheren Zone der Prostata und ist pathologisch zu 98 % ein Adenokarzinom, welches sich aus dem Drüsenepithel entwickelt. Auf Grund dieser Lage und den somit erst spät einsetzenden Symptomen wie ein Harnverhalt sind spezielle Vorsorgemaßnahmen für die Früherkennung des Karzinoms essentiell. (Hautmann 2010) In Deutschland haben Männer ab dem Alter von 40 Jahren einen Anspruch auf eine jährliche Kontrolle des PSA - Spiegel und einer rektalen Tastuntersuchung.

Die digitale rektale Tastuntersuchung gilt bis heute als Standardverfahren in der Früherkennung. Hierbei erscheint das PCA als derbe höckerige Struktur, die von der umliegenden Prostata gut abzugrenzen ist. (Hautmann 2010)

Ein weiterer, wichtiger Marker ist die Bestimmung des PSA-Spiegel im Serum. PSA steht für das Prostata spezifische Antigen, welches fast ausschließlich von den Epithelzellen des Drüsengewebes der Prostata produziert wird. Als Tumormarker für die Diagnostik eines Prostatakarzinoms ist dieser Wert nicht geeignet, da er zwar organ- aber nicht tumor-spezifisch ist. Andere Faktoren wie entzündliche Prozesse oder eine benigne Prostatahyperplasie können den Wert verfälschen. (Harris 2002) Ein auffälliger Anstieg (velocity) des PSA von mehr als 0,75 ng/ml/Jahr gilt als hoch verdächtig und sollte dementsprechend weiter untersucht werden. (Nadler 2005) Dabei sollte ab einem Wert von mehr als 2 ng/ml eine weitere Untersuchung nach einem Jahr oder individuell abgestimmt erfolgen. Ein Wert von 4 ng/ml gilt als Indikator für eine Biopsie. (Hautmann 2010) Auch eine Unterscheidung zwischen freiem und gebundenem PSA kann zur Früherkennung eines Karzinoms herangezogen werden. So haben Patienten mit einer Prostatahyperplasie tendenziell mehr freies PSA im Serum. (Heidenreich 2010)

Auch zeigte die Studie Thompson 2007, dass ein erhöhter Spiegel von PSA das Risiko für das Auftreten eines Prostatakarzinoms steigert.

Tab. 1: PSA-Wert und PCA-Risiko (Thompson 2007)

PSA- Wert (ng/ml)	Risiko für PCA
0 – 1	2,8 – 5 %
1 – 2,5	10,5 – 14 %
2,5 – 4	22 – 30 %
4 – 10	22,00 %
> 10	69,00 %

Die transrektale Sonographie stellt neben den oben genannten Methoden eine weitere Möglichkeit zu der Diagnostik eines Karzinoms dar. Hierbei erscheint das PCA als hyporeflexives Areal. Zum endgültigen Beweis der Diagnose ist eine Biopsie anzuraten. (Hautmann 2010)

Eine Biopsie gilt, falls maligne Zellen gefunden werden, als beweisend für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms. Diese Untersuchung wird sonographisch gesteuert transrektal durchgeführt, wobei der Patient in Steinschnittlage oder Seitenlage liegt. In der Regel werden standardmäßig zehn bis zwölf Gewebeprobe entnommen. Entscheidend für eine zehnbis-zwölffache Gewebeprobe ist das Volumen der Prostata, welches bei 30-40 ml liegen sollte. Biopsiert werden Patienten mit einem erstmaligen PSA-Wert von > 4 ng/ml und/ oder einem auffälligen Tastbefund. (S3-Leitlinie 2011) Eine sich anschließende Knochenszintigraphie zum Ausschluss von Fernmetastasen ist nur bei Vorhandensein eines in diese Richtung gehenden Verdachtes angezeigt.

Bildgebende Verfahren, wie das CT oder MRT, können bisweilen die oben genannte Standarddiagnostik nicht ersetzen und werden somit in der Primärdiagnostik nicht routinemäßig eingesetzt. (Seitz 2009, Krause 2011)

3.1.4 Klassifikation des Prostatakarzinom

Für die Klassifikation eines Prostatakarzinoms wird das TNM System herangezogen. Hierbei steht das T für den Primärtumor, das N für die Aussaat in die Lymphknoten und das M für das Vorhandensein von Fernmetastasen. Die untenstehende Tabelle zeigt diese Einteilung im Detail auf.

Tab. 2: TNM-Klassifikation des PCA (Wittekind 2005)

<p>T – Primärtumor</p> <p>TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden</p> <p>T0 Kein Anhalt für Primärtumor</p> <p>T1 Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist</p> <p>T1a Tumor zufälliger histologischer Befund (incidental carcinoma) in 5% oder weniger des resezierten Gewebes</p> <p>T1b Tumor zufälliger histologischer Befund (incidental carcinoma) in mehr als 5 % des resezierten Gewebes</p> <p>T1c Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert</p> <p>T2 Tumor begrenzt auf Prostata</p> <p>T2a Tumor befällt maximal die Hälfte eines Prostatalappens</p> <p>T2b Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Prostatalappens</p> <p>T2c Tumor befällt beide Prostatalappen</p> <p>T3 Tumor breitet sich durch die Prostatakapsel in extrakapsuläres Gewebe aus</p> <p>T3a Einseitige oder beidseitige extrakapsuläre Ausbreitung</p> <p>T3b Tumor infiltriert Samenblase</p> <p>T4 Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen wie Blasenhal, Sphincter externus, Rektum</p>	<p>N - Regionäre Lymphknoten</p> <p>N1 Regionale Lymphknotenmetastasen</p> <p>NX Vorliegen von Lymphknotenmetastasen kann nicht beurteilt werden</p>
	<p>M - Fernmetastasen</p> <p>M0 Keine Fernmetastasen</p> <p>M1 Fernmetastasen</p> <p>M1a Nicht regionäre Lymphknoten</p> <p>M1b Knochen</p> <p>M1c Andere Lokalisationen</p> <p>MX vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden</p>

Wenn Metastasen in mehr als einer Lokalisation nachweisbar sind, soll die höchste Kategorie benutzt werden.

Des Weiteren wird das PCA anhand des Gleason Score in verschiedene Stadien eingeteilt, welche einen unterschiedlichen prognostischen Wert aufweisen. Dabei wird das durch die Biopsie gewonnene pathologische Material untersucht. Das aus der Biopsie gewonnene

Drüsengewebe wird mit dem Drüsengewebe einer gesunden Prostata verglichen. Es beinhaltet fünf Grade, welche das Epithel differenziert. Grad eins ist als bestdifferenziertes Stadium, bei dem das Karzinomgewebe nahezu dem Ursprungszustand entspricht, anzusehen. Es werden immer zwei Grade angegeben, mit dem ersten Wert entsprechend des am häufigsten in der Stanzbiopsie gefundenen Grading und dem zweiten Wert als zweithäufigster Differenzierungsgrad. 5+5 würde für ein durchweg schlecht differenziertes hoch aggressives Prostatakarzinom stehen. Neben dem PSA-Wert und dem TNM-Tumorstadium stellt der Gleason Score ein wichtiger Prognosefaktor dar. Dabei gilt ein TNM von T1-T2N0M0, ein Gleason Score von größer sechs und ein PSA < 10 ng/ml als prognostische günstig. Patienten mit einem > T3 Stadium, einem Gleason Score größer acht und einem PSA von > 20 ng/ml zählen zu der Hochrisikogruppe. Aus dieser Einteilung leiten sich unterschiedliche Therapieregime ab, welche im Anschluss näher betrachtet werden. Das lokal-fortgeschrittene PCA wird durch die Infiltration der Prostatakapsel und der Samenblase definiert. (Hautmann 2010, Epstein 2005)

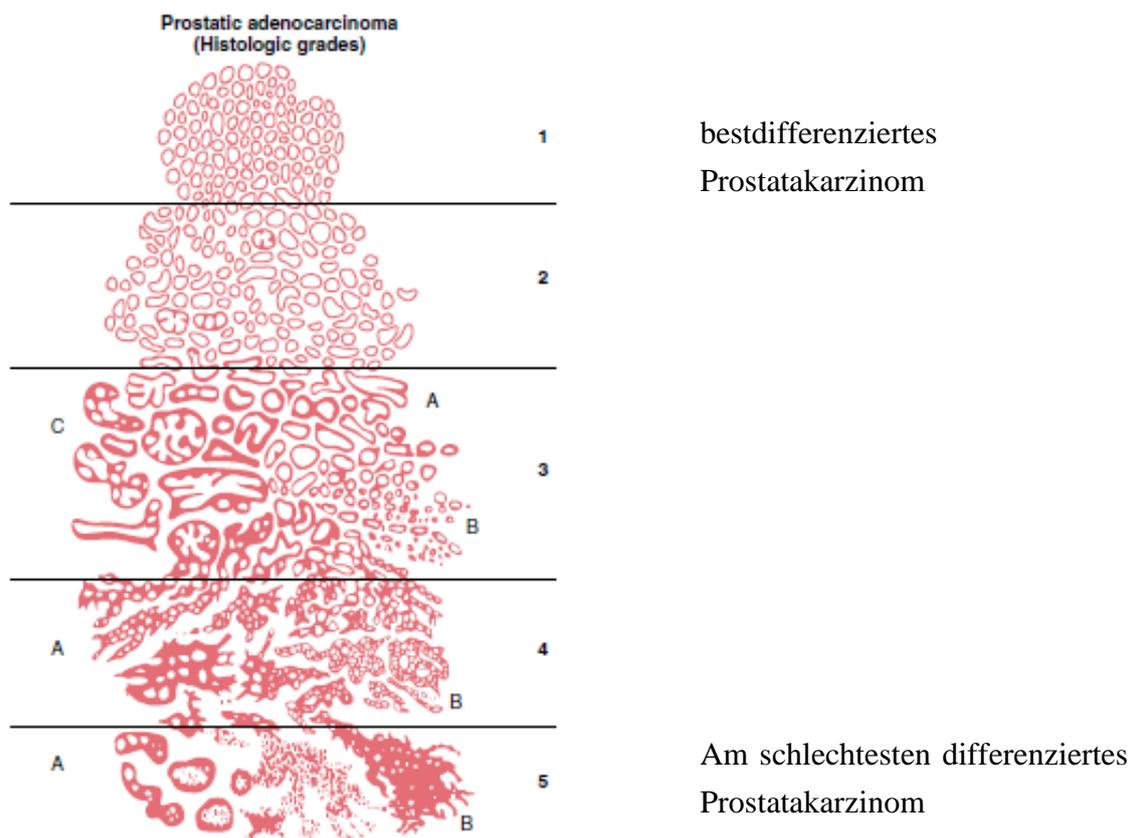


Abb. 2: Gleason Score, Prostata Biopsy Interpretation (Shah 2012)

Eine Metastasierung erfolgt lymphogen und hämatogen, mit der bevorzugten Streuung in das Skelettsystem. Selten sind auch Metastasen in Lunge, Niere oder Leber zu finden. (Hautmann 2010)

3.2 Derzeitige Primärtherapieoptionen lokal begrenzter PCA

3.2.1 active surveillance

Die active surveillance ist eine medizinische Option, welche eine abwartende kontrollierende Haltung bei der Behandlung eines Prostatakarzinoms verfolgt.

Voraussetzungen für diese Therapieart sind Patienten innerhalb der Niedrigrisikogruppe. Dabei sollten die Patienten einen PSA-Wert von weniger als 10 ng/ml, einen Gleason Score von kleiner als sechs, ein TNM Stadium von T1/T2 und in weniger als zwei Stanzungen einen Tumor aufweisen. (Klotz 2005)

Die Maßnahmen sehen eine Beobachtung des PSA-Spiegels und eine digital-rektale Untersuchung alle drei Monate für zwei Jahre vor. Bleiben innerhalb dieser Zeit beide Werte konstant, kann das Zeitintervall auf sechs Monate ausgeweitet werden. Biopsien sollten dabei in den ersten drei Jahren alle 12-18 Monate erfolgen. (S3-Leitlinie; Expertenkonsens)

Diese Methode gilt nur bei lokal-begrenzten nicht metastasierten Tumoren. Dennoch sollten die Patienten über andere Therapieoptionen aufgeklärt werden, auch wenn das active surveillance eine nebenwirkungsfreie Option bietet.

3.2.2 Chirurgisch

Die radikale Prostatektomie ist heutzutage ein standardmäßiges chirurgisches Verfahren bei der Behandlung von lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen T1-T3 Prostatakarzinomen. Dabei zeigten mehrere randomisierte Studien, dass Patienten einen Überlebensvorteil gegenüber dem active surveillance aufweisen. (Bill-Axelsson 2011)

Die Ziele der chirurgischen Intervention sind die komplette Resektion der Prostata einschließlich eines Sicherheitsrandsaumes. Bei einem kurativen Ansatz werden neben der vollständigen Entfernung der Prostata inklusive Kapsel die anliegenden Samenblasen, die proximale Pars prostatica der Urethra und die oberen Teile des Blasenhalses entfernt. Die Kontinenz sowie die Erektionsfunktion sollten dabei erhalten bleiben. Da die Samenleiter intraoperativ abgesetzt werden, besteht nach einer Prostatektomie eine Infertilität auf Grund retrograder Ejakulationen. Es gibt verschiedene Zugangswege, von denen bis heute keiner einen besseren Überlebensvorteil zeigen konnte. Man unterscheidet einen retropubischen, perinealen oder laparoskopischen Zugang. Des Weiteren gibt es die Möglichkeit der roboterassistierten Resektion mit Hilfe des Da-Vinci-System. Hierfür führt ein extern sitzender Operateur roboterassistiert Instrumente in den Patienten ein. Eine Kamera vergrößert das Operationsfeld, sodass auch kleinste Strukturen präzise reseziert werden können. Der Feinheitsgrad der Roboterinstrumente sind dem der menschlichen Hand gleichzusetzen. (Martini-Klinik Eppendorf)

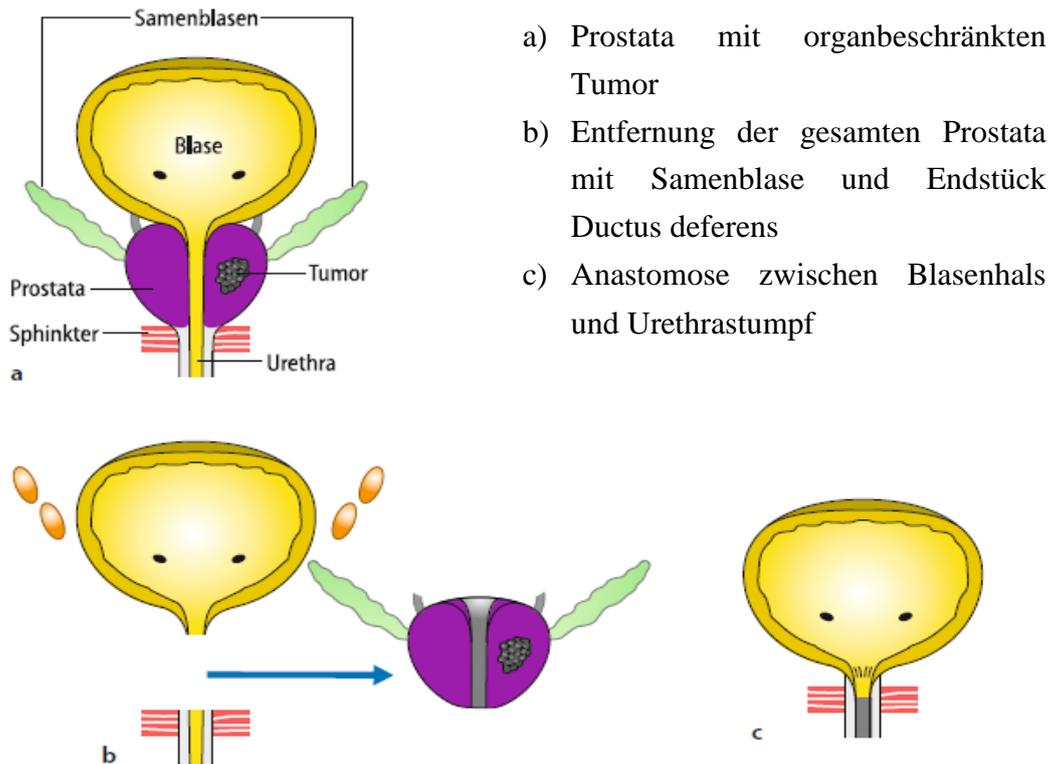


Abb. 3: Durchführung der radikalen Prostatektomie, (Gasser2011)

Das PSA-Rezidivfreie Überleben wird nach fünf Jahren mit bis zu 70-92 %, nach zehn Jahren mit 52-85 % angegeben. (Roehl 2004)

Tab. 3: Komplikationen nach Prostatektomie, S3-Leitlinie 2011

Komplikation	Inzidenz (%)
Peri-operativer Tod	0,-2,1
Therapieerlevante Blutung (=major bleeding)	1,0-11,5
Rektale Verletzung	0,-5,4
Tiefe Beinvenenthrombose	0,-8,3
Lungenembolie	0,8-7,7
Lymphozele	1,0-3,0
Urin-Leckage, Fistel	0,3-15,4
Geringgradige Belastungsinkontinenz	4,0-50,0
Hochgradige Belastungsinkontinenz	0,-15,4
Erektile Dysfunktion	29,0-100,0
Blasenhalsobstruktion	0,5-14,6
Ureterobstruktion	0,-0,7
Urethrastriktur	2,0-9,0

Die Erhaltung der postoperativen Potenz hängt von der Tumorausdehnung und dem Alter des Patienten ab. Auch spielen die nerven-und gefäßschonende Operationstechnik und die Häufigkeit der in diesem Zentrum angewandten Methode eine Rolle. (Heidenreich 2010)

3.2.3 Radiotherapie

Dies ist eine weitere primäre Therapieoption bei lokal-begrenzten Karzinomen. Mittels 3D-CT gestützter Planung wird das Tumolvolumen ermittelt und anschließend durch die Anwendung einer perkutanen Strahlentherapie bestrahlt. Die eingesetzte Dosis sollte dabei zwischen 74 und 80 Gray, fraktioniert auf 1,8-2,0 Gray, appliziert werden. (S3-Leitlinie, Expertenkonsens) Patienten aus einem Hochrisikoprofil sollten zusätzlich eine neo- oder adjuvante hormonablative Therapie erhalten.

Tab. 4: Einteilung Risikoprofil PCA-Patienten (Thompson 2007)

Niedriges Risiko	PSA < 10 ng/ml und Gleason-Score \leq 6 cT-Kategorie \leq T2
Intermediäres (mittleres) Risiko	PSA = 10-20 ng/ml oder Gleason- Score 7 oder cT-Kategorie T2
Hohes Risiko	PSA > 20 ng/ml oder Gleason \geq 8 oder klinisches Stadium \geq T3

Eine weitere Möglichkeit, allerdings nur Niedrigrisikopatienten mit lokal-begrenzten Prostatakarzinomen vorbehalten, stellt die Brachytherapie dar. Hierbei werden transperineal radioaktives Jod 125 (145 Gray) oder Palladium 103 (125 Gray) injiziert und somit das Zielvolumen bestrahlt. Nach vorheriger transurethraler Resektion der Prostata besteht bei Patienten durch die Brachytherapie eine erhöhte Gefahr der Harninkontinenz. Diese Methode gilt als Alternative für Patienten, welche eine radikale Prostatektomie ablehnen oder durch andere Faktoren wie einer verstärkten Blutungsneigung ein erhöhtes intraoperatives Morbiditätsrisiko aufweisen. (Heidenreich 2010)

3.3 Derzeitige Therapieoptionen von Prostatakarzinomrezidive

3.3.1 Definition Rezidiv

Ein Prostatakarzinomrezidiv unterteilt man nach radikaler Prostatektomie in ein biochemisches und ein makroskopisch Sichtbares. Dabei wird das biochemische Rezidiv anhand einer engmaschigen PSA-Nachkontrolle bestimmt. Sollte dieser Wert in zwei aufeinander folgenden Messungen größer als 2 ng/ml sein, geht man von einem Rezidiv des Karzinoms aus. Eine weitere Biopsie ist nur bei Patienten mit einer vorangegangenen lokalen Strahlentherapie, mit der Option einer Resektion, notwendig.

Die Differenzierung zwischen einem lokalen und einem systemischen Rezidiv wird anhand folgender Faktoren gestellt: PSA-Verdopplungszeit, Latenzzeit zur kurativen Primärtherapie und dem Gleason Score. (S3-Leitlinie 2011)

3.3.2 Therapieoptionen bei Rezidiven

Da die Pathogenese des Prostatakarzinoms langwierig ist, sollten die nachfolgenden Therapieoptionen von den Symptomen des Patienten abhängig durchgeführt werden. (Hautmann 2010)

Bei einem biochemischen Rezidiv nach radikaler Prostatektomie sollte zunächst eine perkutane Salvagestrahlentherapie mit mindestens 66 Gray erfolgen. Voraussetzungen sind das Nichtvorhandensein von Fern- und Lymphknotenmetastasen. Patienten mit einer kurativ intendierten primären Strahlentherapie sollten diese Therapieoption ebenfalls erhalten, mit der Einschränkung einer vorrausgegangen Biopsie. Die Salvageprostatektomie kann sich danach anschließen. (S3-Leitlinie 2011)

Bei Einsetzen einer Salvagestrahlentherapie können unter anderem akute und späte gastrointestinale (Diarrhöen und Magengeschwüre) sowie urogenitale Nebenwirkungen, zum Beispiel Harninkontinenz und Potenzstörungen auftreten. Die untenstehende Tabelle zeigt die Häufigkeit der dabei auftretenden Nebenwirkungen an. Der Grad eins bis drei verdeutlicht die Schwere der Begleiterscheinung.

Tab. 5: Nebenwirkungen Salvagestrahlentherapie, S3-Leitlinie 2011

Akute gastrointestinale Nebenwirkungen	42,2 % Grad 1+2,	1,2 % Grad 3
Akute urogenitale Nebenwirkungen	37,6 % Grad 1+2	0,0 % Grad 3
Späte gastrointestinale Nebenwirkungen	15,0 % Grad 1+2	0,6 % Grad 3
Späte urogenitale Nebenwirkungen	19,3 % Grad 1+2	0,6 % Grad 3

Patienten mit einer sehr geringen PSA-Verdopplungszeit (< 2 ng/ml/J), low-risk Primarius, einem Intervall zum Rezidiv größer als drei Jahre und einer Anzahl positiver Biopsien < 50 % profitieren am besten von der Rezidivtherapie mit einer guten Aussicht auf einen langfristigen kurativen Erfolg.

3.3.3 Palliative Therapie

Patienten im nicht kurablen Zustand wird als Therapieoption ein Androgenentzug in Form einer medikamentösen (chemischen) oder chirurgischen (Entfernung des Hodens) Kastration empfohlen. Dieser Ansatz beruht auf der Kenntnis, dass das Wachstum, die Proliferation und die Funktion von Prostatazellen durch Androgene stimuliert werden. Diese Option ist palliativer Natur, nicht kurativ. Eine Remission über zwei bis vier Jahre ist möglich, wobei nach mehreren Jahren der Remission androgenresistente

Prostatakarzinome nachwachsen können. Die mittlere Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt unter dieser Therapie 50 %. (Hautmann 2010)

Es kann sowohl eine chirurgische als auch medikamentöse Kastration durchgeführt werden. Bei der Orchiektomie sollten die psychologischen Aspekte streng abgewogen und mit dem Patienten ausführlich besprochen werden. Dabei sollte die chirurgische Kastration den Patienten mit ausgeprägter Metastasierung vorbehalten sein.

Bei der medikamentösen Androgendeprivationstherapie gibt es mehrere Optionen. Zu erwähnen sind hierbei die LH-RH Agonisten, die LH-RH Antagonisten sowie die steroidalen und nichtsteroidalen Antiandrogene. All diese Therapiemaßnahmen führen zu einem Androgenentzug und somit zu der chemischen Kastration.

Die Nebenwirkungen einer Kastration sind sowohl physischer (zum Beispiel Impotenz) als auch psychischer, wie Depressionen, Art. Die Potenz kann bei der medikamentösen Therapie, anders als bei der chirurgischen Kastration, erhalten bleiben, da die dafür benötigten Nervenstränge nicht beschädigt werden.

Das Verlängern des Gesamtüberlebens ist durch diese Therapiemaßnahmen fraglich. Patienten, welche trotz der oben genannten Schritte ein androgen- und kastrationsresistentes PCA entwickeln, müssen über ihre palliative Situation hinreichend aufgeklärt werden. Die weiteren Therapiemaßnahmen sind dabei, auf Grund des langsamen Fortschreitens und des meist hohen Alters des Patienten, symptomatischer Natur. (Hautmann 2010)

3.4 Stand der Wissenschaft- WCRF Report 2007

FOOD, NUTRITION, PHYSICAL ACTIVITY, AND CANCER OF THE PROSTATE

In the judgement of the Panel, the factors listed below modify the risk of cancer of the prostate. Judgements are graded according to the strength of the evidence.

	DECREASES RISK	INCREASES RISK
Convincing		
Probable	Foods containing lycopene ^{1,2} Foods containing selenium ¹ Selenium ³	Diets high in calcium ^{4,5}
Limited — suggestive	Pulses (legumes) ⁶ Foods containing vitamin E ¹ Alpha-tocopherol ⁷	Processed meat ⁸ Milk and dairy products ⁵
Limited — no conclusion	Cereals (grains) and their products; dietary fibre; potatoes; non-starchy vegetables; fruits; meat; poultry; fish; eggs; total fat; plant oils; sugar (sucrose); sugary foods and drinks; coffee; tea; alcohol; carbohydrate; protein; vitamin A; retinol; thiamin; riboflavin; niacin; vitamin C; vitamin D; gamma-tocopherol; vitamin supplements; multivitamins; iron; phosphorus; zinc; other carotenoids; physical activity; energy expenditure; vegetarian diets; Seventh-day Adventist diets; body fatness; abdominal fatness; birth weight; energy intake	
Substantial effect on risk unlikely	Beta-carotene ¹⁰	

Abb. 4: Risikofaktoren PCA, WCRF Report 2007

Der World Cancer Research Fund ist ein Zusammenschluss vieler Arbeitsgruppen, welche durch die Auswertung sämtlicher Studien versucht Rückschlüsse für die Risikobewertung einzelner Karzinomformen zu liefern. Hierbei werden vor allem Aspekte aus dem Bereich Sport und Ernährung betrachtet. Diese Übersichtsarbeit untersucht Faktoren im Bezug auf ihre Wirkung auf das Karzinomrisiko. Dabei wird sowohl eine Risikoerhöhung als auch eine Risikosenkung in Betracht gezogen. Die einzelnen Lebensstilfaktoren werden anhand verschiedenster Karzinomarten betrachtet, unter anderem Mamma- und Bronchialkarzinom. In der nebenstehenden Abbildung ist eine Bewertung für das Prostatakarzinom dargestellt. Ein Gremium beurteilt die einzelnen zu den Faktoren gefundenen Studien und gibt eine Einschätzung bezüglich einer Risikoerhöhung beziehungsweise Senkung ab.

Diese Einschätzung wird in fünf Kategorien unterteilt. Die Faktoren, welche die höchste Evidenz aufweisen, werden als „Convincing“ bezeichnet. Untersuchte Lebensstilfaktoren, die eine geringere Evidenzeinschätzung erhalten, werden in den Kategorien „Probable, limited-suggestive, limited-no conclusion und unlikely“ unterteilt. Anhand der Abb. 4 sieht man, dass der World Cancer Research Fund keines der untersuchten Aspekte als „Convincing“ einstuft. Anmerkend sei erwähnt, dass sich der World Cancer Research Fund auf Studien bezieht, welche sich lediglich mit der Primärprävention sowie einer Risikoeinschätzung der Karzinomarten beschäftigt. Einflüsse auf die Rezidiv-beziehungsweise der Mortalitätsrate finden keine Erwähnung. Dieser Report wird in größeren Abständen aktualisiert. Speziell für das PCA ist 2015 mit einem Update zu rechnen.

Der World Cancer Research Fund ist zurzeit, neben dem Ernährungsbericht 2012 der DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung), eines der wichtigsten Zusammenfassungen bezüglich einer Risikobewertung für das Auftreten verschiedener Karzinomformen im Bereich Ernährungsmedizin. Auch der Report der DGE konnte keine weiteren Faktoren mit hinreichender Evidenz identifizieren, welche das Risiko für das Auftreten eines Prostatakarzinoms beeinflussen. Lediglich der Konsum von Milch wurde im Bericht der DGE als kritisch eingeschätzt. Andere Aspekte der Medizin wie Sport und komplementärmedizinische Ansätze finden in dem Ernährungsbericht der DGE 2012 keine Erwähnung.

Zusammenfassend stellt sich die Datenlage einzelner Faktoren als umfassend in den zwei oben genannten Übersichtsarbeiten dar. Dennoch liefert keiner dieser beiden Zusammenstellungen Informationen bezüglich der Sekundär-beziehungsweise der Tertiärprävention. Anhand der sich anschließenden Übersichtsarbeit, bestehend aus einer systematischen Literaturanalyse und Auswertung, soll versucht werden diese Lücke zu schließen.

3.5 Martini-Interventionsstudie

Entsprechend der aktuellsten S3-Leitlinie 2011 zu der Behandlung eines Prostatakarzinoms fehlen konkrete Ansätze das Auftreten von Prostatakarzinomrezidiven zu verhindern beziehungsweise diese hinauszuzögern. Es soll durch die Zusammenarbeit mit der Martini-Klinik am Universitätsklinikum Eppendorf Hamburg eine erste Interventionsstudie organisiert werden. Den Patienten wird das „Martini-Lifestyle Paket“, welches durch die sich anschließende Übersichtsarbeit entworfen werden soll, angeboten. Es werden Männer mit einem Tumorstadium pT3, die zuvor eine kurative Therapie erhalten haben und kein Rezidiv ihres Prostatakarzinoms aufweisen, eingeschlossen. Man geht davon aus, dass ungefähr 50 % der oben genannten Patienten ein Rezidiv innerhalb von fünf Jahren nach Therapie erleiden. (Martini-Klinik) Infolgedessen ist das Interesse der Patienten an Faktoren, welche ein Wiederauftreten ihrer Grunderkrankung verhindern könnten, groß. (Martini-Klinik Umfrage 2013)

Mit Hilfe einer systematischen Literaturanalyse innerhalb der sich anschließenden Übersichtsarbeit wird in dem Bereich Ernährung, Sport und Komplementärmedizin versucht evidenzbasierte Empfehlung zu der Rezidivrisikosenkung auszusprechen. Das erklärte Ziel ist eine Zusammenfassung von Faktoren, das „Martini-Lifestyle-Paket“, welches in einer sich anschließenden ersten Interventionsstudie auf seine Wirksamkeit und Umsetzbarkeit getestet werden soll.

4 MATERIAL UND METHODEN

4.1 Grundlagen

Eine systematische Übersichtsarbeit stellt eine ausführliche Zusammenfassung von Studien dar. Grundlage hierfür ist eine weitreichende Literaturrecherche in medizinisch einschlägigen Datenbanken. Die dabei gewonnenen Studien sind anhand festzulegender Ein- und Ausschlusskriterien zu selektieren. Die Recherche in den Referenzen einzelner Arbeiten soll die Datenlage weiter vervollständigen. Die Datenextraktion sowie die sich anschließende Qualitätsbewertung der einzelnen eingeschlossenen Studien erfolgen anhand von Kriterien. Die Universität von York stellte 2008 eine ausführliche Grundlage für die Bearbeitung einer systematischen Übersichtsarbeit dar, wobei spezielle Kriterien für die Qualitätsbewertung Berücksichtigung finden. Auf Grund einer, in der sich anschließenden Übersichtsarbeit, Fülle von Daten werden die Kriterien für die Qualitätsbewertung abgewandelt. Diese Kriterien werden durch einen Konsens des Reviewerteams vorher festgelegt. (Center für Reviews and Dissemination 2008)

Dieses Studienprotokoll erfährt im Verlauf der Arbeit keine Änderung.

Um die Qualität der Übersichtsarbeit zu gewährleisten, erfolgte die Auswertung durch zwei unabhängige Reviewer. Ein dritter Reviewer wurde im Falle einer Nichtübereinstimmung hinzugezogen.

In der Hauptgruppe Ernährung: Frau PD Dr. Zyriax und Herr Prof. Windler

In der Hauptgruppe Sport und Psychologie: Herr Prof. Schulz

In der Hauptgruppe Komplementärmedizin: Herr Dr. Rostock und Herr PD Dr. Block

Nachfolgend wird das Studiendesign näher beschrieben.

4.2 Studiendesign

4.2.1 Hintergrund

Eine systematische Übersichtsarbeit beinhaltet sowohl die Datenselektion als auch die Qualitätsbeurteilung. Für die Literaturrecherche wurden die Datenbanken PubMed und Embase im Zeitraum Januar 2005 - Oktober 2012 durchsucht. Da die Übersichtsarbeit des World Cancer Research Fund Daten von Studien bis 2004 auswertete und die sich anschließende Übersichtsarbeit diese als Grundlage heranzieht, ist die oben genannte zeitliche Abgrenzung vorgenommen worden.

4.2.2 Suchkriterien und Chronologie

Um eine Übersicht über die aktuelle Datenlage bezüglich des Prostatakarzinoms und die Prävention dessen zu bekommen, startete eine erste allgemeine Literaturrecherche in der

Datenbank PubMed, einem Service der U.S. National library of medicine and national institute of health, im Februar 2012. Darüber hinaus wurde parallel zu jeder Suche die Datenbank Embase auf fehlende Literaturverweise durchsucht. Diese erste Abfrage diente nachfolgend der weiteren Auswertung und Festlegung tiefer führender Literatursuchen.

Die erste Suche wurde anhand der Schlagwörter „Prostate cancer and prevention“ durch den ersten Reviewer durchgeführt. Hierbei galten weder Ein- noch Ausschlusskriterien um Referenzen nicht zu übersehen. Das Literaturverwaltungsprogramm EndNote ermöglichte die Verwaltung der Studien. Die dabei extrahierten Artikel wurden durch den ersten Reviewer manuell anhand der Überschriften in vier Hauptgruppen (Ernährung, Sport, Psychologie, Komplementärmedizin) aufgeteilt. Doppeltzuweisungen sind erst einmal nicht berücksichtigt worden. Zur groben Orientierung dienten folgende englische Schlagwörter für diese Suche:

Tab. 6: Schlagwörter für die erste Suchabfrage und Selektion

Hauptgruppen	Schlagwörter
Ernährung	Diet, nutrition, alcohol, smoking, food, soy
Sport	Activity, exercise, physical
Psychologie	Stress, depression, psychology
Komplementärmedizin	Alternative, tea, herbs

Anhand dieser vier großen Gruppen und des WCRF-Reports aus dem Jahr 2005 wurde eine detaillierte Suche nach zusätzlichen Schlagwörtern innerhalb der zuvor gefundenen Referenzen durchgeführt. Folgende englische Schlagwörter für eine weiterreichende Literaturrecherche wurden identifiziert:

Tab. 7: Schlagwörter anhand detaillierter Referenzdurchsuchung für 2. Suchabfrage

Hauptgruppen	Weitere Schlagwörter
Ernährung	BMI, vegetables/broccoli, coffee, cranberries, fat, garlic, milk, Kalzium, obesity, omega 3 fatty acid/fish, meat , sugar, tomato/lycopene, vitamin A,B,C,D,E,K, zinc
Sport	Keine neuen Schlagwörter
Psychologie	Keine neuen Schlagwörter
Komplementärmedizin	Milk thistle, pomegranate, probiotic, selenium, statine, green tea, black tea

Daran anschließend erfolgte eine zweite Literaturrecherche ohne Ausschlusskriterien in der Datenbank PubMed im Juni 2012. Diese umfasste den folgenden Suchauftrag:

„prostate cancer and ...“ Die in Tab.7 aufgeführten Schlagwörter fanden Berücksichtigung. Die sich daraus ergebenden Daten sind in EndNote in die dafür vorgesehenen Gruppen eingeteilt worden. Eine Suche in der Datenbank Embase ergänzte die Resultate.

Die erste und die zweite Suchabfrage wurden kombiniert und auf Duplikate untersucht.

4.2.3 Datenselektion

Die Datenselektion erfolgte durch den ersten Reviewer anhand von nachfolgend aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Auswahl der Daten resultierte aus der manuellen Selektion der Studien unter der Begutachtung von Überschriften und Zusammenfassungen.

Tab. 8: Ein- und Ausschlusskriterien der gefundenen Studien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<i>Studienart:</i> Intervention, Metaanalyse, Review, Kohorten, Fall-Kontroll	<i>Studienart:</i> Zell- und tierexperimentelle präklinische Studien Studien zur Pharmakokinetik und -dynamik, Chemotherapie, Radiotherapie, Hormontherapie, chirurgischen Therapie Grundlagenforschung
<i>Sprache:</i> deutsch und englisch	<i>Sprache:</i> Studien nicht in Deutsch oder Englisch
<i>Kollektiv:</i> Männer jeweiliger Altersgruppe	<i>Referenzart:</i> Briefe und Kommentare
<i>Endpunkte:</i> Primär-,Sekundär,-Tertiärprävention	<i>Jahr der Publikation:</i> Studien vor 2005

Abweichend zu den Ausschlusskriterien wurden die Gruppen Mariendistel (milk thistle) und Granatapfel (pomegranate) betrachtet, da diese bisher nur in wenigen klinischen Studien Berücksichtigung fanden.

Anschließend führten die Reviewer eins und zwei eine erste Einschätzung der Studien auf eine evidenzbasierte Verwertbarkeit der Referenzen durch. Dieses ist durch das Lesen der Abstracts erfüllt worden

Auf Grund der Fülle von Daten wurden in den verbliebenen Gruppen die aktuellsten Metaanalysen betrachtet. Die in diesen Übersichtsarbeiten nicht enthaltenen Studien wurden separat für die weitere Qualitätsbeurteilung aufgenommen. Des Weiteren sind alle Interventionsstudien begutachtet worden. Konnte keine Übersichtsarbeit gefunden werden,

so wurden die einzelnen Studien betrachtet. Eine letzte ergänzende Suche erfolgte im Oktober 2012 innerhalb der Referenzen der Metaanalysen der einzelnen Gruppen.

4.2.4 *Qualitätsbeurteilung der Studie*

Die Universität von York legt genaue Kriterien für die Qualitätsbeurteilung von Studien innerhalb einer systematischen Übersichtsarbeit fest. Auf Grund einer in dieser Übersichtsarbeit weitreichenden Datenlage, wurde diese Qualitätsauswertung in gekürzter Form anhand folgender Kriterien durchgeführt.

- Präventionsart (Pvt)
- Studientyp (Typ)
- Hypothese/Fragestellung
- Ergebnisse
- Klinische Relevanz (Implementierbarkeit, Drop-out, Probleme der Studie)
- Statistik (OR,RR, CI, p-Wert)

Davon abweichend entschied sich das Reviewerteam folgende Punkte der von der Universität von York festgelegten Ziele für die Auswertung systematischer Übersichtsarbeiten nicht zu bearbeiten:

- Ein- und Ausschlusskriterien der Studien
- Rekrutierungsdetails
- genauere Informationen zu den Teilnehmern, wie Komorbidität
- Kosten
- Genauere Informationen zu den statistischen Werkzeugen

(Centre of Reviews and Dissemination 2008)

Die Qualitätsbeurteilung der Studien resultierte durch den ersten und zweiten Reviewer unabhängig voneinander. Die Volltexte sind beurteilt worden. Abweichende und kontroverse Ergebnisse wurden dem dritten Reviewer vorgelegt und begutachtet.

4.2.5 *Präsentation der Ergebnisse*

Auf Grund einer sowohl statistischen als auch klinischen Heterogenität der Studien in den einzelnen zu betrachtenden Untergruppen wurde von der Durchführung einer Metaanalyse Abstand genommen. Anstelle dessen erfolgte eine ausführliche deskriptive Beschreibung und auch kritische Hinterfragung der Studienergebnisse.

Die Ergebnisse wurden zusammenfassend innerhalb der einzelnen Subgruppen dargestellt, wobei eine in der Untergruppe prägnante repräsentative Studie im Detail beschrieben wurde. Dabei versuchte man sich auf Metaanalysen und Interventionsstudien zu stützen. Bei der Auswertung wurde sowohl auf die Verwertbarkeit der Ergebnisse als auch auf die

Umsetzbarkeit dieser Wert gelegt. Aufbauend auf den WCRF-Report von 2007 wurden neue Erkenntnisse dargestellt und kritisch hinterfragt.

4.3 Update Literatur Januar 2013-Oktober 2014

Im Zeitraum 01/2013- 10/2014 erfolgte anhand des oben genannten Schemas ein Literaturupdate. Die Datenbank PubMed und Embase wurden nach aktuellen Referenzen durchsucht. Der Suchauftrag lautete „Prostate cancer and...“. Lediglich die im Ergebnisteil im Detail beschriebenen Untergruppen durchliefen ein Update, sodass 16 Schlagwörter, ohne die Gruppe „Diet“ recherchiert wurden. Des Weiteren ist auf eine Sichtung der Volltexte verzichtet worden. Eine Einteilung und kurze Bewertung der Literaturstellen erfolgte anhand der Zusammenfassungen.

5 ERGEBNISSE

5.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Insgesamt wurden über den im Methodenteil dargestellten Suchstrategien 185 aus 9000 Studien zur detaillierten Qualitätsbewertung herangezogen.

In dem Fließdiagramm der wird Datenselektionsprozess veranschaulicht.

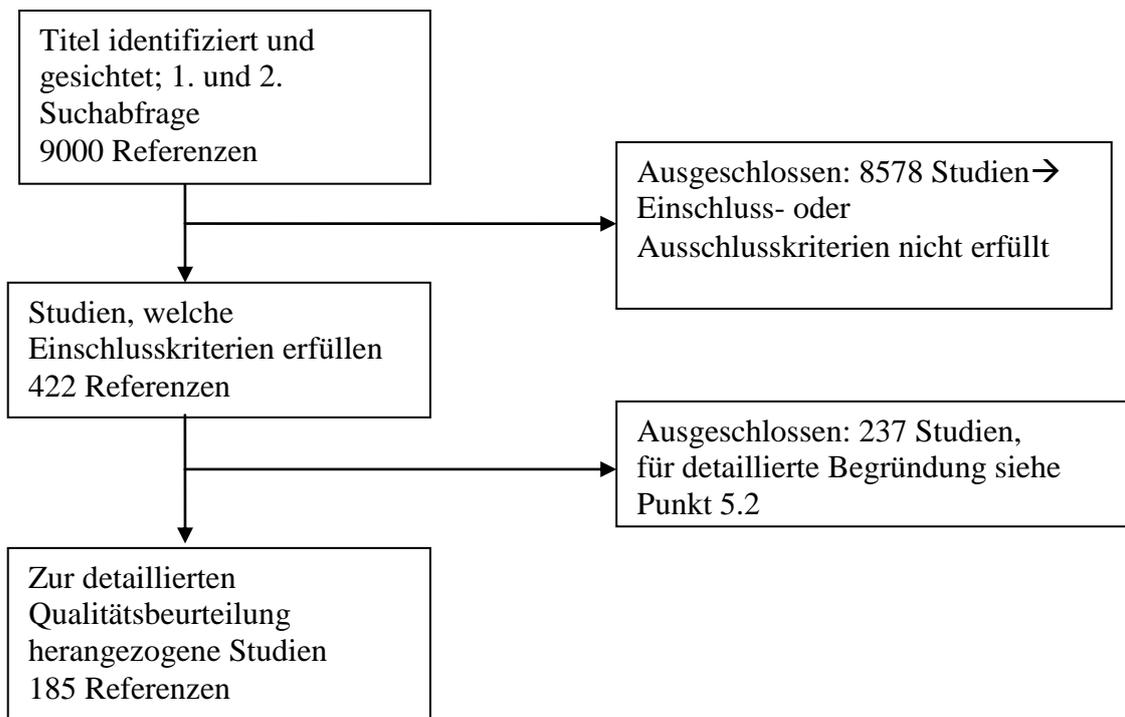


Abb. 5: Fließdiagramm zu dem Datenselektionsprozess

Das folgende Diagramm zeigt die Verteilung der Studien auf die Untergruppen der Hauptgruppe Ernährung.

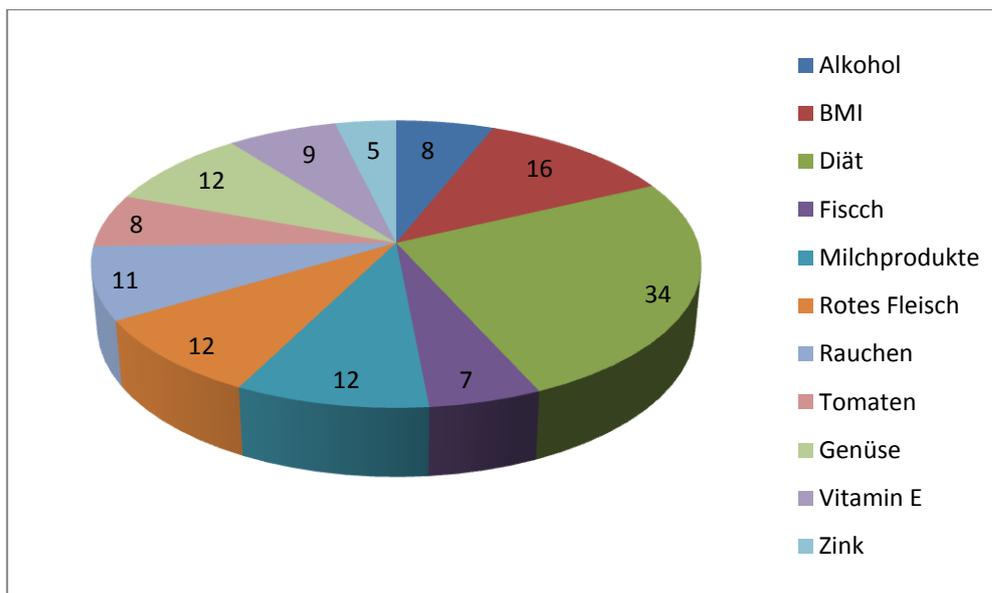


Abb. 6: Diagramm Verteilung der Suchergebnisse in der Hauptgruppe Ernährung

Auf Grund der groben Suchabfrage im Bereich Diät war dieser Abschnitt des Ernährungsbereiches mit 34 Studien überrepräsentiert. Im Allgemeinen ist die Verteilung in der Hauptgruppe Ernährung mit 134 hier betrachteten Studien homogen. Lediglich die Untergruppe Zink war mit fünf Arbeiten unterrepräsentiert.

Die Komplementärmedizin wurde mit insgesamt 43 Studien ausgewertet, wobei die Verteilung der Untergruppen im nachfolgenden Diagramm dargestellt ist. Auffallend war eine hohe Heterogenität im Bezug auf die Anzahl der gefundenen und auszuwertenden Arbeiten. Die Studienanzahl der Untergruppen grüner Tee, Mariendistel und Granatapfelsaft betragen 50 % der in der Hauptgruppe Komplementärmedizin gefundenen Gesamtstudienzahl. Auch im Bezug auf die Hauptgruppe Ernährung erschien die Komplementärmedizin unterrepräsentiert.

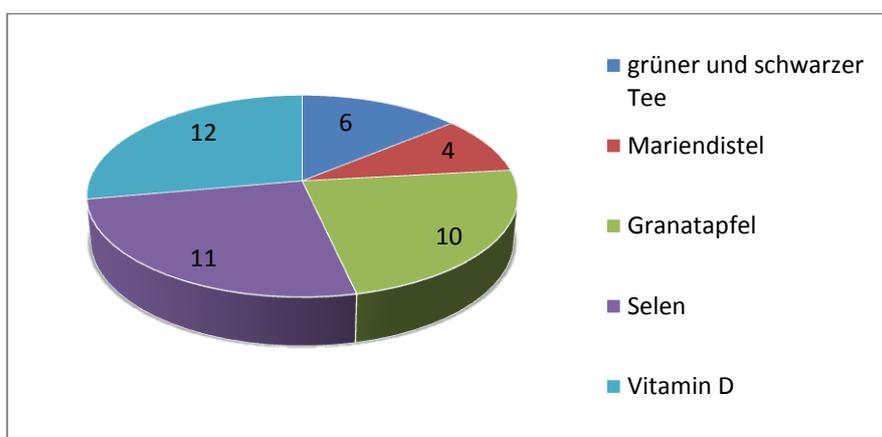


Abb. 7: Diagramm Verteilung der Suchergebnisse in der Hauptgruppe Komplementärmedizin

Die Ergebnisse der Hauptgruppe Sport wurden zusammengefasst und präsentierten sich mit insgesamt acht auszuwertenden Studien als schwächste Gruppe.

Da nur 37,3 % aller untersuchten Studien sich mit der Tertiärprävention eines Prostatakarzinoms beschäftigten, wurden innerhalb dieser Übersichtsarbeit auch Studien bezüglich der Primärprävention berücksichtigt. Konkret betrachtet fiel auf, dass die Untergruppe Selen, Rauchen und Granatapfel im Vergleich zu den restlichen Subgruppen einen deutlich höheren Anteil an Studien, welche sich mit der Tertiärprävention befassen, aufwiesen. Weiterhin fiel eine hohe Anzahl an Arbeiten, welche die Primärprävention betrachten, innerhalb der Gruppe Gemüse (elf zu einer Studie) und Fleisch (zehn zu einer Studie) auf.

Der oben beschriebene Sachverhalt wird in der Abbildung 8 grafisch näher beleuchtet.

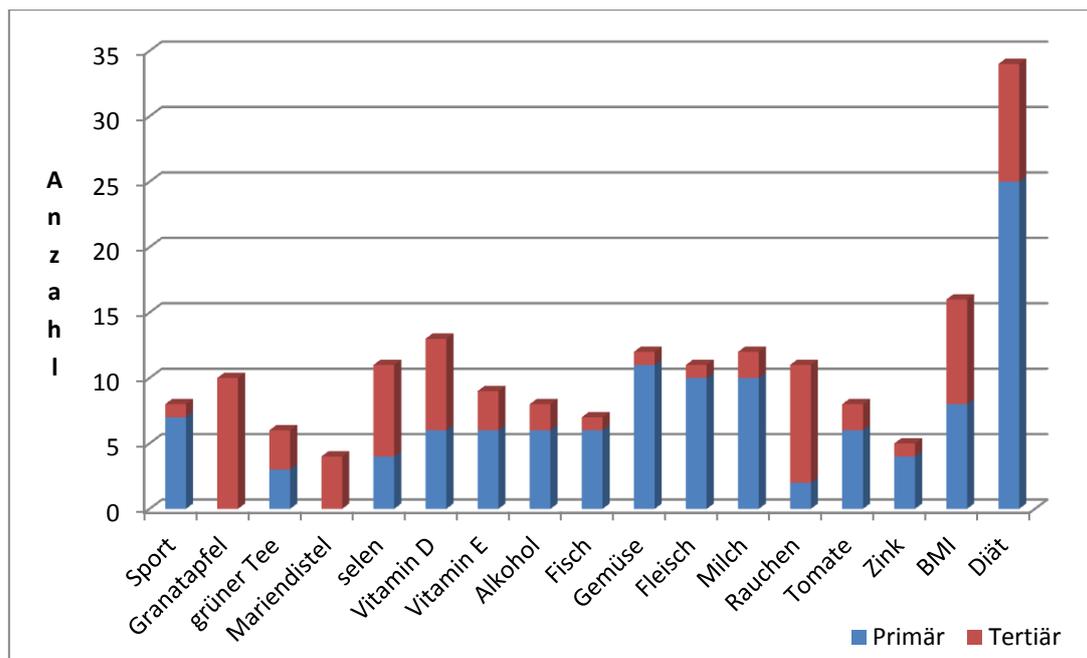


Abb. 8: Diagramm Verteilung Studien Primär- und Tertiärprävention

Bei der Datenauswertung fiel weiterhin auf, dass nur 13 % aller untersuchten Studien randomisierte Interventionsstudien darstellten. Inwieweit sich dieser Aspekt auf die Qualität der Übersichtsarbeit auswirkt, wird im Anschluss innerhalb der Diskussion erörtert. Die Auswertung zeigt, dass ein hoher Anteil von 33 % der Arbeiten reine Fall-Kontroll-Studien sind.

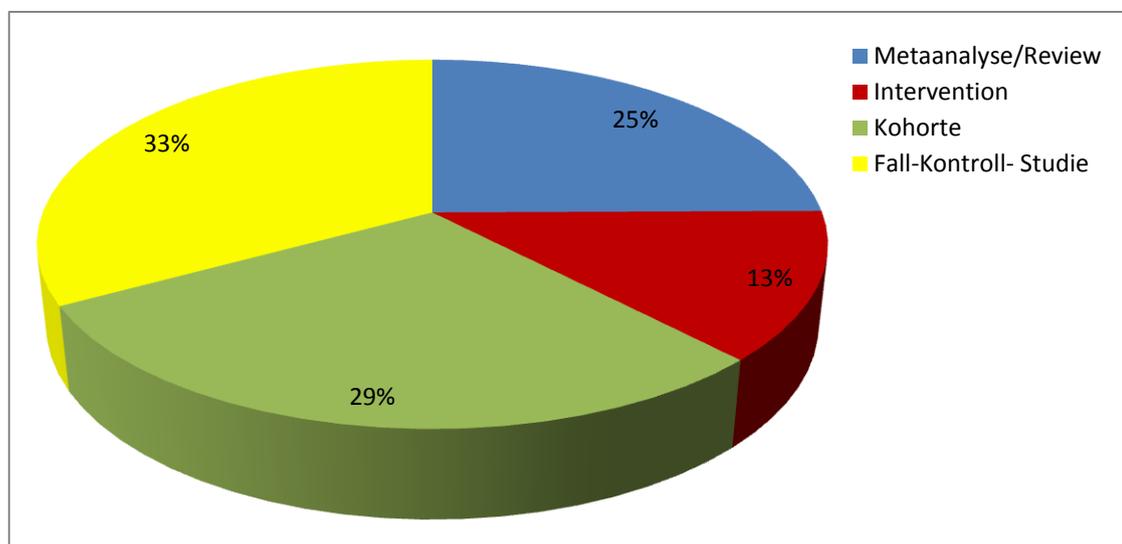


Abb. 9: Kreisdiagramm, Verteilung Studientypen innerhalb dieser Übersichtsarbeit

Die Auswertung der statischen Signifikanz der Ergebnisse innerhalb der Untergruppen wies ein sehr heterogenes Bild auf. In der Gruppe Ernährung im Abschnitt BMI konnte die höchste Signifikanz mit neun von 16 gezeigt werden. Gegenteilig musste die Subgruppe Tomaten gewertet werden, die einen Anteil von nur zwei statistisch signifikanten Ergebnissen bei einer Gesamtstudienzahl von acht aufwies. Bei der Auswertung aller 185 Studien ist die statistische Signifikanz mit etwa 50 % anzugeben.

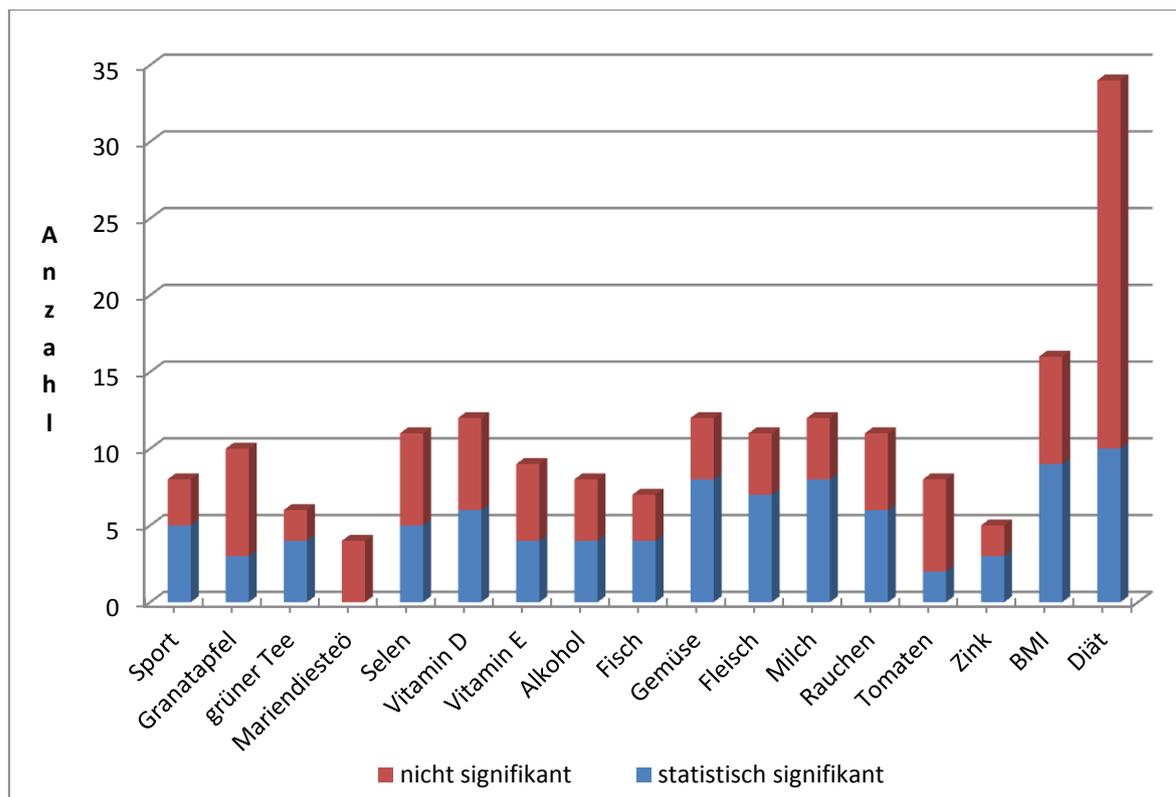


Abb. 10: Balkendiagramm, Verteilung statistischer Signifikanz der Studien innerhalb dieser Übersichtsarbeit

5.2 Skartierte Gruppen

Durch die, im Abschnitt 4.2.3. beschriebene, erste grobe Einschätzung der Datenlage auf eine ausreichende Evidenz anhand der Zusammenfassungen wurde die komplette Hauptgruppe Psychologie skartiert. Des Weiteren fielen in der Hauptgruppe Komplementärmedizin die Untergruppen „Statine“, „Herbs“ und „Alternative“ weg. Aus der Hauptgruppe Ernährung wurden die Untergruppen „Vitamin A, B, C, K“, „Soy“, „Sugar“, „Garlic“, „Coffee“ und „Cranberries“ nicht weiter betrachtet.

Im Einzelnen stellt sich die Selektion wie folgt dar. Die Hauptgruppe Psychologie wurde im Ganzen skartiert, da hier ausschließlich sekundäre Endpunkte, wie die Lebensqualitätsverbesserung, beleuchtet worden ist. In der Hauptgruppe Komplementärmedizin wurden nach Sichtung der Evidenz die Untergruppen „Alternative“, „Herbs“ und „Statine“ nicht weiter betrachtet. Gründe hierfür waren unter anderem die fehlende Evidenz hinsichtlich klinischer Fragestellungen wie einer Rezidivrisikoreduktion. Die Untersuchungen blieben dabei größtenteils auf einen vorklinischen Level. In der Hauptgruppe Ernährung wurde durch die erste Einschätzung weitere Untergruppen herausgenommen. Dabei fielen „Coffee“, „Cranberries“, „Garlic“, „Soy“, „Vitamin A, B, C, K“ und „Sugar“ weg. Die Evidenzen der Hauptgruppe Sport wurden zusammengefasst in einer einzigen Gruppe besprochen. Dadurch ergab sich keine weitere Selektion innerhalb dieser Untergruppe. Insgesamt sind von vormals 36 zu betrachtenden Stichworten, 19 für die endgültige Datenauswertung herangezogen worden. Dabei wurden 17 Untergruppen im Ergebnissteil

näher beleuchtet, da die „Diet“ und „Fat“ sowie die Gruppe BMI und „Obesity“ zusammen betrachtet wurden.

Die untenstehenden Tabellen zeigen im Detail die Gründe für das Aussortieren der oben genannten Punkte.

Tab. 9: Begründung Skartieren innerhalb der Hauptgruppe Psychologie

Hauptgruppe Psychologie	Begründung
<i>Depression</i>	Nur eine klinische Studie identifiziert → mangelnde Evidenz
<i>Psychologie</i>	Alle Studien falsche Endpunkte, meist Verbesserung der Lebensqualität
<i>Stress</i>	Nur eine Studie richtiger Endpunkt, alle anderen Verbesserung der Lebensqualität und Umgang mit Folgen der Metastasen

Tab. 10: Begründung Skartieren innerhalb der Hauptgruppe Komplementärmedizin

Hauptgruppe Komplementärmedizin	Begründung
<i>Alternative</i>	Studien falsche Endpunkte: Untersuchungen, ob Prostatakarzinompatienten alternative Medizin anwenden
<i>Statine</i>	Zu geringe Anzahl an verwertbaren Studien
<i>Herbs</i>	Problem: Zusammenstellung der Kräuter schwierig, da Studien aus Asien → Kosten-Nutzen Abwägung

Tab. 11: Begründung Skartieren innerhalb der Hauptgruppe Ernährung

Hauptgruppe Ernährung	Begründung
<i>Coffee</i>	Schwache Datenlage, meist populationsbasierte Studien
<i>Cranberries</i>	Nur präklinische Evidenz, trifft keine Einschlusskriterien
<i>Garlic</i>	Keine Interventionen, zu geringe Anzahl an Studien
<i>Soy</i>	Gegensätzliche Ergebnisse, die sich untereinander ausschließen
<i>Sugar</i>	Kaum Daten bezüglich Prostatakarzinom, besser für das Kolonkarzinom
<i>Vitamin A</i>	Wenig klinische Evidenz, noch am Anfang der Forschung
<i>Vitamin B</i>	Zu geringe Anzahl von Studien
<i>Vitamin C</i>	Vitamin C im Zusammenhang mit Gemüse/Obst besprochen, als Supplement zu geringe Anzahl von Studien
<i>Vitamin K</i>	Nur zwei Studien, mangelhafte Evidenz

Nachfolgend werden die Ergebnisse innerhalb der Gruppen detailliert besprochen.

5.3 *Gruppe Sport*

Allgemein wurden durch die Datenselektion acht zu betrachtende Studien gefunden. Unter Begutachtung der Metaanalyse von Liu 2011 ergaben sich sieben weitere, dort nicht erwähnte Studien, unter anderem zwei Reviews (Young 2011, Leitzmann2011), eine Interventionsstudie (Herbert 2011), zwei Prospektive Kohorten Studien (Johnsen 2009, Zeegers 2005) sowie zwei Fall-Kontroll-Studien (Shahar 2011, Jian 2005).

Sieben der acht Studien befassten sich mit dem Risiko an einem PCA bei unterschiedlicher sportlicher Aktivität bis zum Erhebungszeitraum zu erkranken (alle bis auf Hebert 2011). Häufig wurde dabei eine Kombination mit anderen Faktoren wie dem BMI betrachtet (zum Beispiel Zeegers 2005).

Im Allgemeinen ließ sich durch die Auswertung aller acht Studien der folgende Trend erkennen. Je mehr körperliche Aktivität, einschließlich einer stehenden anstelle einer sitzenden beruflichen Tätigkeit im Lebensalltag Anwendung fand, desto geringer schien das Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Auch zeigte die Studie Hebert 2011, eine randomisierte Interventionsstudie, welche sich mit der Senkung des PSA-Levels in Karzinompatienten beschäftigte, dass eine erhöhte körperliche Aktivität einen positiven Einfluss bewirkte. Dieses Ergebnis ist nicht statistisch signifikant.

Allen Studien war gemein, dass sie eine Risikoreduktion anhand der stärksten körperlichen Aktivität im Vergleich zu der niedrigsten gemessen haben. Auch zeigte sich, dass sekundäre Endpunkte, wie zum Beispiel die Lebensqualität oder die Begleiterscheinungen einer Karzinomerkrankung verbessert werden konnten.

Statistisch signifikante Ergebnisse lieferten fünf von acht Studien (Young2011, Liu2011, Leitzmann2011, Johnsen2009, Jian2005). Die Restlichen wiesen eine klinische Bedeutung auf, die sich aber durch die Statistik nicht bestätigen ließ.

Repräsentativ wird die Studie Johnsen 2009, eine prospektive Kohortenstudie, herausgegriffen. Hierbei wurde das Patientenkollektiv innerhalb der Studie EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) herausgelöst und über einen Zeitraum von durchschnittlich achteinhalb Jahren untersucht.

Das primäre Ziel dieser Arbeit war es, das Prostatakarzinomrisiko anhand der beruflichen und freizeithlichen Aktivität einzuschätzen um daraus mögliche Präventionsansätze zu erzielen. Das Gesamtkollektiv der EPIC-Kohorte bestand aus 127923 Patienten unterschiedlichster europäischer Nationen mit verschiedenen Karzinomerkrankungen. Davon erkrankten innerhalb des Follow-ups 2458 Patienten an einem PCA. Eine Unterscheidung zwischen lokal begrenzten und fortgeschrittenen Karzinom wurde vorgenommen. Auch beschrieb der Autor das Patientenkollektiv näher. So wurde das Raucherverhalten, der Familienstand, die Größe, das Gewicht, das Alter und der Ausbildungsgrad erfasst. Im Vergleich zu der Restkohorte gab es Abweichungen bezüglich

des Alters und der Arbeitslosigkeit. So waren 46 % der Prostatakarzinompatienten arbeitssuchend, hingegen nur 24 % der Restkohorte. Auch das Durchschnittsalter war in der Kohorte der Prostatakarzinomfälle mit 61 Jahren um mehr als acht Jahre erhöht.

Die körperliche Aktivität, wobei diese in Freizeitaktivität und beruflicher Aktivität unterschieden wurde, erfasste der Autor anhand eines Interviews zum Zeitpunkt der Rekrutierung, fünf und elf Monate danach und übertrug es in das MET-Score System. Dabei wurde das MET pro Woche angegeben. Dieses ist ein metabolisches Äquivalent um den Energieverbrauch verschiedener Aktivitäten zu messen. Ein MET entspricht dem Umsatz von 3,5 ml Sauerstoff pro Minute pro Kilogramm Körpergewicht bei Männern. (Ainsworth 2011) Auch wurden Freizeitaktivitäten wie Fahrradfahren, Joggen, Gartenarbeit oder Sport ab einer Dauer von einer Minute pro Woche berücksichtigt.

Es zeigte sich eine statistische Signifikanz für Patienten, die eine berufliche Tätigkeit ausüben, in der sie aktiver waren als solche, die einer sitzenden Beschäftigung nachgingen. Hierbei war das Risiko, an einem fortgeschrittenen PCA zu erkranken, gesenkt (IRR(95%CI)=0,75(0,53-1,05). Ein statistisch nicht signifikanter Zusammenhang ergab sich zwischen einer erhöhten Freizeitaktivität, wie zum Beispiel Fahrradfahren und einem geringen Prostatakarzinomrisiko. Diese Ergebnisse wurden durch die Adjustierung mit Alkoholkonsum, Nation, Raucherverhalten und Fettkonsum nicht beeinflusst. Weitere Zusammenhänge zwischen höchster versus niedrigster Freizeitaktivität, egal welcher Art, konnten nicht gezeigt werden.

Probleme der Studie waren zum einen das Interview und der daraus resultierenden nicht objektiven Einschätzung körperlicher Aktivität und zum anderen das erhöhte Alter des Patientenkollektivs, im Durchschnitt 61 Jahre, im Vergleich zu der Gesamtkohorte (53 Jahre). Patienten höheren Alters hatten auf Grund der epidemiologischen Verteilung ein generell erhöhtes Risiko ein PCA zu entwickeln. Auch wurde die EPIC Studie für Karzinomfälle im Allgemeinen konzipiert. Keine Unterschiede konnten zwischen den Prostatakarzinompatienten und dem Restkollektiv bezüglich der Bildung und körperlichen Aktivität gefunden werden.

Unter der Berücksichtigung aller acht Studien der Hauptgruppe Sport ließ sich zeigen, dass eine vermehrte körperliche Aktivität protektiv ist. Angaben zu der Art und Weise der Bewegungsempfehlung konnten nicht getroffen werden. Des Weiteren zeigte sich, dass die vermehrte körperliche Aktivität am Arbeitsplatz das Prostatakarzinomrisiko senkte. Inwieweit eine Empfehlung diesbezüglich auszusprechen ist, wird im Anschluss im Abschnitt Diskussion erörtert.

Nachfolgende Tabelle zeigt die wesentlichen Aspekte bezüglich der Qualitätsbewertung der einzelnen Studien dieser Gruppe.

Tab. 12: detaillierte Qualitätsbewertung Sport

Typ	Studie	Pvt	Hypothese/Fragestellung	Ergebnis	Klinische Umsetzbarkeit	Statistik
Metaanalyse	Liu 2011	1	Welchen Einfluss hat eine sportliche Betätigung auf das Risiko für das Auftreten eines PCA?	<ul style="list-style-type: none"> • 88294 PCA-Fälle aus 19 Kohortenstudien und 24 Fall-Kontroll-Studien → 10 % Risikoreduktion bei Vergleich meiste vs. wenigste sportliche Betätigung 	<ul style="list-style-type: none"> • Fehlende Angaben zur Art der sportlichen Betätigung • Vor allem Risikoreduktion bei Männern im Alter zwischen 20-65 Jahren • Kombination u.a. mit Zufuhr Nährstoffe 	Ja, wenn alle zusammengefasst: RR 0.90 (95 % CI: 0.84-0.95)
	Leitzmann 2011	1	Welchen Einfluss hat eine sportliche Betätigung auf das Risiko für das Auftreten eines PCA?	<ul style="list-style-type: none"> • Ergebnisse zusammengefasst aus 42 epidemiologischen Studien, davon 24 Kohorten → 21 Studien zeigten Risikoreduktion • 8 Studien zeigten v.a. eine Reduktion bei vermehrt beruflich bedingter körperlicher Aktivität, Männer >65 Jahre • Risikoreduktion: 9 % 	<ul style="list-style-type: none"> • Definition berufliche körperliche Aktivität: u.a. vermehrtes Aufstehen, mehr Laufen vs. sitzende Tätigkeit • Sinnvoll v.a. wenn sportliche Aktivität schon vor Pubertät regelmäßig • Andere Karzinome auch untersucht 	Stat. sign. innerhalb 11 Studien 14 Studien kein Stat. Sign. Ergebnis → keine genaueren Angaben
Review	Y-oung 2011	1/3	Einfluss von Sport auf Inzidenz und Progress PCA	<ul style="list-style-type: none"> • Ergebnis zusammengefasst aus 22 epidemiologischen Studien, davon 14 Kohorten und 8 Fall-Kontroll-Studien • a) Risikoreduktion ja, aber 4 Studien erhöhtes Risiko gezeigt • b) Pat. die 3h/Woche oder mehr schnelles Gehen praktizieren → bis zu 10 % < Risiko für Progress 	<ul style="list-style-type: none"> • Sekundäre Endpunkte wie Lebensqualität auch verbessert • Keine Angaben zur beruflichen körperlichen Betätigung 	a) keine Angaben b) P=0.016

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Intervention	Herbert 2011	3	Kann durch vermehrte körperliche Aktivität ein PSA-Anstieg verringert werden?	<ul style="list-style-type: none"> • 47 Männer mit steigendem PSA nach Therapie, dazu 47 Männer als Kontrollgruppe → kein expliziter Effekt von Sport • 56 % der Männer kein PSA-Anstieg wenn Obstkonsum vs. 29% der Männer kein PSA-Anstieg wenn kein Obstkonsum • > gesättigte Fettsäuren > PSA 	<ul style="list-style-type: none"> • Intervention mit Kombination aus Diät, Sport und Stressreduktion • Sekundäre Endpunkte wie Lebensqualität und Blutfette verbessert • Körperliche Aktivität Definition: 45 min an > 5 Tagen die Woche moderates Training 	Keine Stat. sign.
Kohorten	Johnsen 2009	1	Welcher Einfluss hat körperliche Aktivität auf das Risiko für das Auftreten eines PCA?	<ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb EPIC Kohorte mit 127923 Pat. mit davon 2458 PCA-Fällen über 8,5 Jahre Follow-up → je mehr berufliche körperliche Aktivität besteht, desto geringeres Risiko für Auftreten PCA, v.a. Vergleich höchster vs. niedrigster MET-Score • V.a. für aggressive fortgeschrittene PCA • Keine Assoziation mit erhöhter Freizeitsportaktivität 	<ul style="list-style-type: none"> • Risiko objektiviert anhand MET-Score • Berufliche Aktivität Def.: mehr Aufstehen, mehr Laufen, mehr mit den Armen arbeiten • Freizeit körperliche Aktivität Def.: Fahrradfahren, Laufen, Walking • Pat. erhielten Fragebogen zur Selbstaussfüllung • Patientenkollektiv: Alter zwischen 50-69 Jahren • Im Detail bewertet 	Stat. sign. P=0.024 Vergleich Stehende vs. Sitzende Tätigkeit: RR 0.90 (95 % CI: 0.80-1.03) vs. RR 0.84 (95 % CI: 0.73-0.97)

Typ	Studie	Pvt	Hypothese/Fragestellung	Ergebnis	Klinische Umsetzbarkeit	Statistik
Kohorten	Zeegers 2005	1	Wie beeinflusst die körperliche Aktivität das Risiko für das Auftreten eines PCA?	<ul style="list-style-type: none"> • 58279 Patienten, wovon 1386 Patienten innerhalb 9.3 Jahre Follow-up PCA entwickeln → wenn > 1 Std/Tag Sport, Risikoerhöhung bei Männern mit einem BMI höher als 30 kg/m² • Kein Einfluss beruflicher körperlicher Aktivität • Keine weiteren Assoziationen 	<ul style="list-style-type: none"> • Kombination mit Abnehmen → siehe BMI Untergruppe • Sport Definition: moderate körperliche Betätigung, z.B. Fahrradfahren, Laufen usw. • Pat. erhielten Fragebogen zur Selbstaussfüllung → keine objektivierbare Messung 	Nicht stat. sign.
	Shahar 2011	1	Einfluss unter anderem Sport auf das PCA-Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • Studie mit 35 PCA-Fällen und 70 Kontrollen → Fälle zeigten eine verringerte körperliche Aktivität, weniger Obstkonsum und eine erhöhte Aufnahme von gesättigten Fettsäuren • <i>3-fache Risikoerhöhung bei Patienten, welche nach Alter von 45 Jahren kein Sport mehr trieben</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Kombination mit Diät, vor allem Obstkonsum, Konsum lycopenhaltiger Nahrung → siehe zugehörige Untergruppen • Patientenkollektiv: asiatischer Raum • Pat. erhielten Fragebogen 	Stat. sign. OR 2.9 (95 % CI: 0.8-10.8) P < 0.05
Fall-Kontroll	Jian 2005	1	Einfluss Sport auf PCA-Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • Studie mit 130 PCA-Fällen und 274 Kontrollen → Risikoreduktion für moderate körperliche Aktivität von 30 min/tgl. bzw. 90-130 MET-hours/Woche 	<ul style="list-style-type: none"> • Fälle: sehr hohes Alter • Patientenkollektiv: China → Einfluss Nahrung? • Körperliche Aktivität: berufliche +freizeitliche Aktivität (Fahrradfahren) → Umrechnung MET 	Stat. sign. Odds 0.20 (95 % CI: 0.07-0.62)

5.4 Gruppe Komplementärmedizin

5.4.1 Selen

Selen ist ein Spurenelement, welches auch innerhalb des WCRF-Reports 2007 Erwähnung fand. Durch die Datenselektion konnten elf Studien identifiziert werden. Die Sichtung der aktuellsten Metaanalyse Hurst 2012 ergab zehn weitere Studien für die nachfolgende Bewertung. Davon waren sechs Interventionsstudien (Marshall 2011, Klein 2011, Fleshner 2011, Vidlar 2011, Stratton 2010, Tsavachidou 2009), zwei prospektive Kohortenstudien (Enkitaraman 2010, Gray 2005) und zwei Fall-Kontroll-Studien (Muecke 2009, Zachara 2005) darzustellen. Zwei der insgesamt elf Studien untersuchten das Risiko an einem PCA zu erkranken bei unterschiedlichster Aufnahme von Selen bzw. einer Selenkonzentration im Plasma und Fußnägeln. (Klein 2011, Hurst 2012) Die anderen neun Arbeiten befassten sich mit der Sekundär- bzw. Tertiärprävention eines Prostatakarzinoms.

Ein genereller Trend ließ sich durch die Bewertung der einzelnen Studien nicht feststellen. Die Ergebnisse der Arbeiten waren sehr heterogen und ließen eine konkrete Empfehlung nicht zu. So kristallisierte sich in der Studie Stratton 2010 eine erhöhte Rezidivneigung bei zu hohem Selenplasmaspiegel heraus. Dieser negative Trend wurde auch von den Arbeiten Tsavachidou 2009, Zachara 2005 und Klein 2011 gezeigt. So eruierte die Studie Zachara 2005, dass ein erhöhter Selenspiegel in der Prostata von PCA-Patienten im Vergleich zu gesunden evaluiert werden konnte.

Die anderen sieben Studien stellten entweder keine klinische und statistische Relevanz oder aber einen nicht signifikanten, leicht protektiven Effekt durch die Gabe eines Selen Supplements dar. Innerhalb dieser sieben Studien wurde sowohl die

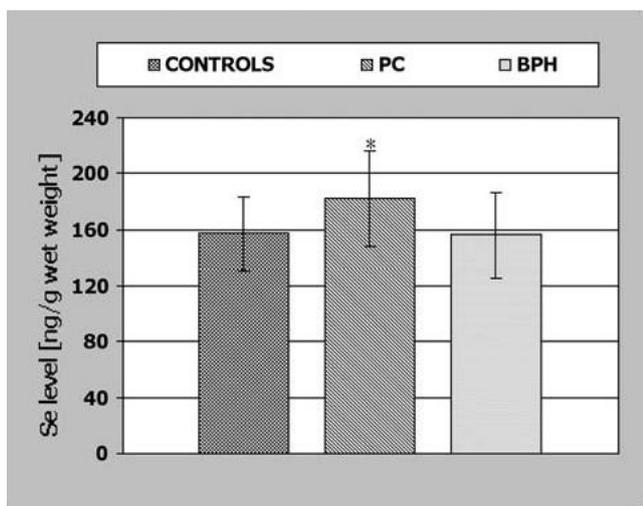


Abb. 11: Studie Zachara 2005: Selenspiegel in der Prostata bei gesunden Pat., Pat.mit einem PCA und Pat. mit BPH

Aufnahme/ der Plasmaspiegel von Selen berücksichtigt als auch andere Nährstoffe. So untersuchte die Arbeit Fleshner 2011 nicht nur die Gabe von Selen sondern diese in Kombination mit Vitamin E und Soja. Die Studie Vidlar 2010 kombinierte Selen mit der Gabe von Mariendistel.

Die Studie Marshall 2011, eine doppel-verblindete, randomisierte, placebo-kontrollierte Interventionsstudie, wird im Anschluss im Detail besprochen.

Diese klinische Phase III Studie hatte das Ziel, die Entwicklung eines Prostatakarzinoms aus einer intraepithelialen Neoplasie über einen Beobachtungszeitraum von drei Jahren zu

untersuchen. Dabei wurden 423 Patienten mit einer histologisch gesicherten intraepithelialen Neoplasie und einem Alter von mehr als 40 Jahren, sowie einem PSA-Wert von maximal 10 ng/ml. eingeschlossen. Davon erhielten 212 der Probanden das Selen Supplement (Selenmethionin) mit einer Dosis von 200 µg/d und die anderen 211 ein formgleiches Placebo. Hierbei wurden die Patienten drei Monate nach der Randomisierung telefonisch kontaktiert um die Compliance und eventuelle Nebenwirkungen zu ermitteln. Alle sechs Monate erfolgten weitere Tests, wie Biopsien und PSA Bestimmung. Eine Adjustierung bezüglich BMI, Alter und ethnischer Zugehörigkeit wurden vorgenommen.

Nach drei Jahren konnte kein statistisch signifikantes Ergebnis gezeigt werden. Die Gabe von Selen Supplement von mindestens drei Jahren führte dennoch zu einer leichten Verlangsamung hinsichtlich der Entwicklung eines Prostatakarzinoms. Innerhalb des Beobachtungszeitraums kam es zu einem Drop-Out von 22 % der Patienten. Dieser verteilte sich aber gleichmäßig auf Patienten, welche das Placebo beziehungsweise das Supplement erhielten. 90 % der Patienten nahmen das Supplement für ein Jahr. Die Nebenwirkungen wurden laut den Autoren als gering angesehen, sodass die Drop-Out Rate dadurch nicht erklärbar war.

Die Studie Clark 1996, welche den Zusammenhang zwischen einem Rezidiv bei Basaliomerkrankung und einer Einnahme von 200 µg/d Selen untersuchte, zeigte als sekundäre Erkenntnis, dass Patienten ein um bis zu 50 % verringertes Risiko hatten ein PCA zu entwickeln. Problematisch war, dass Patienten, welche kein Prostatakarzinom entwickelten, einen geringeren Serumselenspiegel am Anfang der Intervention aufwiesen, als die Patienten in der Studie Marshall 2011.

Eine Reduktion der Inzidenz um 50%, gezeigt in der Studie Clark 1996, konnte in dieser Stärke nicht repliziert werden.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die detaillierte Qualitätsbewertung.

Tab. 13: detaillierte Qualitätsbewertung Selen

Typ	Studie	Pvt	Hypothese/Fragestellung	Ergebnis	Klinische Umsetzbarkeit	Statistik
Metaanalyse	Hurst 2012	1	Zusammenfassung der Erkenntnisse von Fall-Kontroll-Studien über das Prostatakarzinomrisiko bei a) Selenplasmaspiegel b) Selenaufnahme Nahrung c) Selenspiegel Zehennägel	<ul style="list-style-type: none"> Einschluss von 13254 Patienten aus insgesamt 12 Studien mit 5007 Karzinomfällen a) 9 Studien mit 11229 Pat. davon 4507 PCA → je höher Plasmaspiegel, desto geringer Risiko mit geringstem Risiko bei einem Spiegel ab 170 ng/ml b) 8 Studien, davon 2 erfüllten nur Einschlusskriterium (Selenaufnahme aus Nahrung allein) → kein Ergebnis durch ungenügende Evidenz c) 3 Studien mit 1525 Pat. davon 500 PCA → U-förmige Verteilung mit Risikoreduktion um bis zu 30 % bei 0.85-0.94 µg/g Selen/Fußnägel 	<ul style="list-style-type: none"> Risiko für aggressive Formen auch untersucht, Literatursauswertung brachte nur wenige Studien hervor → dennoch gleicher Trend wie in Abschnitt 5.4.1. Keine Untersuchung von Substitution mit Selensupplement 	<p>a) bei 135 ng/ml RR 0,85 (95 % CI: 0,74-0,97); bei 170 ng/ml RR 0,75 (95 % CI: 0,65-0,86)</p> <p>b) Nicht stat. ausgewertet, da ungenügende Evidenz</p> <p>c) RR 0.29 (95 % CI: 0,14-0,61)</p>
Intervention	Flechner 2011	1	Wie wirkt sich die Substitution von Selensupplement auf die jährliche Inzidenz für das Auftreten eines PCA aus einer intraepithelialen Neoplasie aus?	<ul style="list-style-type: none"> Innerhalb doppel-verblindete randomisierte Studie mit 303 Pat. → 146 Intervention/ 147 Placebo Supplement bestand aus 40 g Soja, 800 IU Vit.E und 200 µg Selen pro Tag für 3 Jahre → kein Unterschied in Inzidenz zwischen Intervention und Placebo! 	<ul style="list-style-type: none"> Pat. vertrugen Supplement sehr gut → geringe Abbruchrate Toxizität: im Interventionsarm erhöhte Flatulenz (27 % im Gegensatz zu 17 % im Placeboarm) Patientenkollektiv: Ø-Alter 62,8 Jahre Endpunkt: invasives PCA 	Nein, jährliche Inzidenz Intervention: 0,16 (95 % CI: 0,11-0,20) Zu Placebo: 0,15 (95 % CI: 0,10-0,19)

Typ	Studie	Pvt	Hypothese/Fragestellung	Ergebnis	Klinische Umsetzbarkeit	Statistik
Intervention	Klein 2011	1	Risiko für die Entwicklung eines PCA durch Supplement von 200 µg/d L-Selenomethionine und /oder 400 IU Vitamin E pro Tag	<ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb doppel-verblindete randomisierte Placebo-kontrollierte Studie 24887 Pat. → • a) 8752 Pat. Selen Supplement → davon 575 PCA entwickelt • b) 8727 Vit.E Supplement → davon 620 PCA entwickelt • c) 8702 beides → davon 555 PCA entwickelt • d) 8696 Placebo → davon 529 PCA entwickelt → absolute Risikoerhöhung pro 1000 Personenjahre für Vit.E: 1.6, Selen: 0.8, beides: 0.4 → Supplement, egal ob einzeln oder Kombination lässt absolutes Risiko steigen! 	<ul style="list-style-type: none"> • Problem: absolutes Risiko steigt wenn Placebo mit Selen Supplementgruppe verglichen → Placebo: 529 Pat. mit PCA, Selen: 575 Pat. mit PCA • Keine Kongruenz zu früheren Studien • Supplementgabe, Selenaufnahme durch Nahrung nicht untersucht • Auch Selenplasmaspiegel nicht gemessen 	Stat. sign. Erhöhung der Inzidenz wenn Selen Supplement verabreicht → HR 1.09 (99 % CI: 0.93-1.27)
	Mar- Shall 2011	1	Wie wirkt sich eine Selensupplementgabe auf die Inzidenz des PCA entstehend aus einer intraepithelialen Neoplasie aus? Gleason Score?	<ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb doppel-verblindete randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie 619 Pat → davon 212 Selen Supplement 200 µg/d bzw. 211 Pat. Placebo für 3 Jahre bzw. bis PCA-Entwicklung • 35,9 % PCA Inzidenz Intervention vs. 36,6 % PCA Inzidenz Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • 90 % der Pat. im Interventionsarm nahmen Selen über 1 Jahr, nur 22 % der Pat. über 3 Jahre → Toxizität gering, leichte Übelkeit • Alle 3 Monate Anrufe wegen Nebenwirkungen, alle 6 Monate PSA/Biopsie 	RR 0.82 (95 % CI: 0.40-1.69) unterstem Selenserumspiegel zum Interventionsbeginn < 106 ng/ml → nicht sign.

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Intervention	Stratton 2010	3	Wie wirkt sich die Selensupplementgabe auf die PSA-Verdopplungszeit und den PSA-Anstieg aus? Endpunkt: Progress	<ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb doppel-verblindete, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit 140 Pat → davon 46 Pat. Placebo, 47 Pat. Selensupplement 200 µg/d und 47 Pat. 800 µg/d über 5 Jahre • Kein Unterschied in PSA-Verdopplungszeit, Anstieg oder Gleason Score • CAVE: Pat. mit höchstem Ausgangsselenserumspiegel hatten einen erhöhten PSA-Anstieg bei Gabe von 800 µg/d 	<ul style="list-style-type: none"> • Patientenkollektiv: Pat. mit lokal-begrenzten PCA, ohne Therapie innerhalb des active surveillance → adjustiert nach BMI, Rauchen, Alter, Ausgangs-PSA/Selen • Alle 3 Monate Kontrolle Nebenwirkungen, PSA • Nebenwirkungen: gering, kein Unterschied zwischen Placebo und Supplement • Selenwirkung abhängig vom Serumspiegel → Kontrolle notwendig 	Kein Stat. sign. Unterschied zwischen Placebo und Intervention (P=0.32 vs. P=0.61) Stat. sign. höherer PSA-Anstieg bei Pat. mit höchstem Ausgangsselenserumspiegel bei 800 µg/d Gabe P=0.018
	Vidlar 2010		Lebensqualität, Sicherheit und Toxizität unter einer Selen-Mariendistelsupplementgabe (Silimarin)	<ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb doppel-verblindet Placebo-kontrollierte Studie mit 37 Pat. → davon 19 erhielten 570 mg/d Mariendistelextrakt und 240 µg/d Selenomethionin und 18 Pat. Placebo • Verbesserung der Blutfette, Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von gesünder fühlen, Erhöhung Selenserumspiegel 	<ul style="list-style-type: none"> • Untersucht wurden vorwiegend sekundäre Endpunkte, wie Lebensqualität, Verbesserung der HDL-Werte und Senkung der LDL-Spiegel • Toxizität: keine NW • Patientenkollektiv: Pat. 2-3 Monate nach radikaler Prostatektomie, weitere Angaben fehlen 	Keine Angaben

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Intervention	Tsachidou 2009	3	Wie verändert sich die Genexpression tumorspezifischer Gene nach Selensupplementgabe	<ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb experimenteller doppelverblindeter Placebo-kontrollierter Studie mit 39 Pat → Pat. erhielten entweder 200 µg/d Selen, 400 IU Vit. E, beides oder Placebo 3-6 Monate • Selengruppe vs. Placebo : erhöhte Expression p53 positive Tumorzellen (26,3 % vs. 5 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • Patientenkollektiv: T1-T2 Stadium, Ausschluss: wenn Pat. innerhalb letztem Monat Selen/Vit. E Supplement • Selenspiegelkontrolle fehlt 	Sign. für Selengruppe vs. Placebo: 95% CI: 0.7-41.8 P=0.051
Kohorten	Enkitaraman 2010	3	Hat der Serumlevel von verschiedenen Nährstoffen oder Antioxidantien Einfluss auf PCA-Progress/ Rezidiv?	<ul style="list-style-type: none"> • 104 Pat. bis Progress Follow-up → 38 PCA Progress (innerhalb 2,6 Jahre) • Keine Assoziation zwischen Zeit bis Progress und Nährstoffe im Serum 	<ul style="list-style-type: none"> • Problem: Kombination mit verschiedenen Nährstoffen (Alpha- und Gammatocopherol, Alpha – und Betakarotide, Lycopene, Retinol und Selen) • Patientenkollektiv: unbehandelt mit lokal begrenzten PCA • Progress.: PSA-Anstieg > 1 ng/ml/Jahr oder durch Biopsie gesichert 	Keine Sign. für Selen P=0.76

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Kohorten	Gray 2005	1	Plasmalevel von Cadmium, Selen und Zink in ethnisch unterschiedlichen Gruppen→welcher Einfluss auf PSA?	<ul style="list-style-type: none"> • Mit Nested Studie 176 PCA-Fälle aus 1405 Pat. • Pat. aus Neuseeland höhere Serumspiegel Selen als aus Maori und pazifische Inseln • Männer aus Maori und pazifische Inseln erhöhte PCA-Mortalitätsrate→je höher Serumspiegel Selen, desto geringer PCA-Mortalität 	<ul style="list-style-type: none"> • Detaillierte Angaben zu den Serumspiegeln und Patientenkollektiv nicht eruierbar • Kofaktoren unklar, daher unklare klinische Relevanz • Randomisiert ethnischer Zugehörigkeit eingeteilt (Neuseeland, Maori, pazifische Inseln) 	Keine Angaben
	Fall-Kontroll	Muecke 2009	∅	Wie hoch ist der Selenserumspiegel beim gesunden Pat. ,bei Pat. mit einer benignen Prostatahyperplasie und bei Pat. mit einem PCA?	<ul style="list-style-type: none"> • 21 gesunde Pat., 21 Pat. mit benigner Prostatahyperplasie, 24 Pat. mit PCA→ Pat. mit einem PCA wiesen geringste Serumselenkonz. auf im Vergleich zu Gesunden (60,1+/- 17,2 µg/l vs. 74,1+/- 23 µg/l) 	<ul style="list-style-type: none"> • PCA-Pat. älter als Gesunde (67,5 Jahre vs. 48,1 Jahre) →PCA Altersabhängigkeit • Normaler Serumselenspiegel für deutsche Männer laut Empfehlung: 85-162µg/l • Ähnlich Studie Zachhara 2009
Zachhara 2005		3	Wie hoch ist der Selenspiegel in der Prostata in PCA-Pat., in gesunden Pat. und in Pat. mit einer benignen Prostatahyperplasie?	<ul style="list-style-type: none"> • 26 PCA-Pat., 20 gesunde Pat., 49 Pat. mit benigner Prostatahyperplasie (BHP)→in der Prostata von PCA Pat. wurde ein sign. erhöhter Selenspiegel gefunden im Vergleich zu gesunden Pat. bzw. mit BHP • (182+/-34,1 ng/g vs. 157+/-26 ng/g und 156+/-30,6 ng/g) 	<ul style="list-style-type: none"> • Klinische Relevanz: Je höher der Selenspiegel in der Prostata, desto höher PCA?→ andere bewertete Studien kein vergleichbares Ergebnis • <i>Alter PCA-Pat: 62,7+/-6,8 Jahre vs. Alter gesunde Pat:42,0+/-16,6 Jahre →PCA Altersabhängigkeit</i> 	Stat. Sign. mit P< 0.001

5.4.2 Vitamin D

Vitamin D, ein in seiner Wirksamkeit beschriebenes Vitamin für die Vorbeugung von Rachitis, findet auch in der Prostatakarzinomforschung große Aufmerksamkeit. Die detaillierte Qualitätsbewertung der selektierten Studien wird in Tabelle 14 aufgezeigt.

Durch die Datenselektion konnten elf weitere klinisch wichtige und in dem aktuellsten Review Donkena 2011 nicht enthaltene Studien gefunden werden. Eine gegenwärtige Metaanalyse zu diesem Thema fehlte, dafür konnten zwei weitere Reviews (Grant 2012, Grant 2007) aufgezeigt werden. Donkena 2011 wurde als Referenzstudie herangezogen. Des Weiteren ließen sich durch die Suchstrategien drei Interventionsstudien (Beer 2006, Trump 2006, Woo 2005), drei Kohorten Studien (Fang 2011, Boscoe 2006, Vieth 2006), zwei Fall-Kontroll-Studien (Albanes 2011, Gilbert 2009) sowie eine epidemiologische Studie (Schwartz 2005) finden. Neun der zwölf Studien (Grant 2012, Donkena 2011, Fang 2011, Grant 2007, Vieth 2006, Boscoe 2006, Trump 2006, Beer 2006, Woo 2005) befassten sich mit der Frage, ob unter anderem die Einnahme von Vitamin D Supplement in Form von aktivierten Cholecalciferol, sowie einer gesteigerten Sonnenlichtexposition die Mortalitätsrate senken kann. Zwei dieser neun Studien behandeln auch das Thema Primärprävention. Drei Studien von den insgesamt zwölf hatten das Ziel den Zusammenhang zwischen Sonnenlichtexposition, Vitamin D Serumspiegel und dem Risiko an einem PCA zu erkranken aufzuzeigen (Albanes 2011, Gilbert 2009, Schwartz 2005).

Durch Zusammenschau aller zwölf Studien ließ sich ein Trend zwischen Vitamin D sowie der Inzidenz und Mortalität für das Prostatakarzinom erkennen. So konnten mehrere der Studien zeigen (Grant 2012, Donkena 2011, Gilbert 2009, Vieth 2006, Boscoe 2006, Schwartz 2005), dass das Prostatakarzinomrisiko in den sonnenreichen Sommermonaten geringer war. Auch nahm dabei die Rate der Mortalität ab. Dieser Trend wurde durch die Gabe von aktiviertem Vitamin D und einem daraus höheren Vitamin D Serumspiegel bestätigt. (Trump 2006, Beer 2006, Woo 2005, Fang 2011, Albanes 2011, Garland 2009, Grant 2007) Daraus ableitend konzipierte Woo 2005 eine Interventionsstudie um diesen Zusammenhang zu untersuchen.

Diese Interventionsstudie aus dem Jahr 2005 untersuchte den Zusammenhang zwischen der Gabe von 2000 IU (50 µg) aktiviertem Vitamin D (Cholecalciferol) und der PSA-Verdopplungszeit. Patienten wurden nach Abschluss ihrer Therapie mit jetzt aktuell steigenden PSA-Werten eingeschlossen. Dabei wurden Männer mit Fernmetastasen aus der Studie herausgenommen. Die 15 eingeschlossenen Teilnehmer erhielten täglich 2000 IU Cholecalciferol oral, welches freiverkäuflich, laut des Autors, in der Apotheke erworben werden konnten. Der mittlere Interventionszeitraum betrug acht Monate (4-21 Monate).

Bei acht von 15 Patienten konnten fallende Levels an PSA verzeichnet werden, wobei diese bis zu 21 Monate anhielten. Bei der Auswertung der PSA Verdopplungszeit konnte

ein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt werden. ($P=0,005$) So stieg diese bei 14 der 15 Patienten von durchschnittlich 14,3 Monate auf 25 Monate an.

Durch die Gabe von 2000 IU Cholecalciferol konnten die Autoren keine Nebenwirkungen feststellen. Auch nahmen alle der rekrutieren Patienten das Supplement bis zum Erhebungsende.

Problematisch waren das kleine Patientenkollektiv sowie das Setting innerhalb einer asiatischen Bevölkerung, welche sich durch ihre Ernährungsgewohnheiten von der europäischen Population unterscheidet und somit eine Übertragbarkeit erschwert. Es wurde nicht klar dokumentiert, welche weiteren therapeutischen Maßnahmen die Patienten als Selbstmedikation ergriffen. Es fehlte die Doppelverblindung und Anwendung eines Placebos, was eine Interventionsstudie aussagekräftiger erscheinen ließe.

Zusammenfassend zeigte sich, dass sowohl eine vermehrte Sonnenlichtexposition mit daraus resultierendem höheren Serum Vitamin D Spiegeln als auch die Gabe von Vitamin D eher protektiv als schädlich wirkt. Zu bedenken dabei ist die Studie Donkena 2011, welche zeigte, dass ab einer Vitamin D Serumkonzentration von mehr als 80 nmol/L das Prostatakarzinomrisiko steigt. Weitere Diskussionen zu dieser Problematik finden sich im Abschnitt 6.2.

Tab. 14: detaillierte Qualitätsbewertung Vitamin D

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Review	Grant 2012	3	Mortalitätsraten verschiedener Tumorentitäten in weißer und schwarzer Population Beeinflussende Faktoren: UV-B Strahlung und Vit. D Serum Spiegel	<ul style="list-style-type: none"> • Inverse Korrelation zwischen UV-B Strahlung/ Vit. D Serumspiegel • Schwarze Population geringerer Vit. D Serumspiegel→erhöhte Mortalität 	Keine Angaben zu den untersuchten Studien→Umsetzbarkeit auf Martini-Intervention fraglich	Keine Angaben
	Donkena 2011	1	Karzinomrisiko anhand Vit.D Serumspiegel und Sonnenlichtexposition	<ul style="list-style-type: none"> • Je mehr Sonnenlichtexposition, desto geringeres Risiko • Erhöhtes Risiko in Regionen mit geringerer Sonnenlichtexposition • 1 Studie mit U-förmiger Verteilung→erhöhtes Karzinomrisiko bei Vit. D Serumlevel von 19 mmol/l und bei > 80 mmol/l • Optimaler Vit. D Serumspiegel: 40-60 mmol/l 	Angaben zur täglichen Sonnenlichtexposition oder Vit. D Zufuhr für optimalen Serumspiegel fehlen Daraus abzuleiten: Vit. D Serumspiegel sollte überprüft werden	28 Studien ausgewertet Keine Angaben zum P-Wert
	Grant 2007	3	Mortalitätsrisikoreduktions schätzung innerhalb einer europäischen und amerikanischen Population bei einer täglichen Aufnahme von 1000 IU Vit. D pro Tag	Schätzungen assoziieren Mortalitätsrisikoreduktion um 7% in amerikanischer und 14% in europäischer Population→ Risikoreduktion für verschiedene Karzinomarten zusammengefasst	Schätzung der jährlichen Kosten auf 1 Milliarde Dollar	Keine Angaben

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Intervention	Beer 2006	3	Kann eine PSA-Senkung/ Produktion in Zelllinien und/oder Patienten durch Aufnahme von in Zelllinien 1 nmol/l und in Patienten von einmalig 0,5 µg/kg Körpergewicht Calcitriol erreicht werden?	<ul style="list-style-type: none"> • 8 Patienten, wobei keine Reduktion des PSA Serumspiegel eruierbar war • Für Zelllinien konnte eine 50 % Reduktion der PSA-Produktion gezeigt werden 	<ul style="list-style-type: none"> • Übertragbarkeit von Zelllinien auf Patienten fraglich • Beobachtungszeitraum der Patienten: 8 Tage • Angaben zum Patientenkollektiv fehlen → Anwendbarkeit Martini-Intervention fraglich 	Signifikanz in Zelllinien, fehlende Angaben: P-Wert
	Tru- mp 2006	3	Welche Toxizität hat die Aufnahme von Vit.D + Dexamethason? Kann eine PSA-Senkung durch die Intervention erreicht werden, vor allem durch Kombination der Substanzen?	43 Patienten mit androgenresistentem Karzinom erhielten wöchentlich über 1 Monat 8 µg, dann über 1 Monat 3x/ Woche 10 µg, danach 12 µg Calcitriol plus Dexamethason → 18,6 % der Patienten hatten PSA-Senkung um 50 % für mehr als 28 Tage	<ul style="list-style-type: none"> • Phase II Studie • Toxizität minimal → 2 Patienten Nierensteine, 4 Patienten reversible GFR Senkung • Problem: Patientenkollektiv (mit Knochenmetastasen) entspricht nicht dem für die Martini-Intervention • Fehlende Angaben zum Drop-out 	Nicht stat. sign. fehlende Angaben: P-Wert
	Woo 2005	3	Kann die Aufnahme von 2000 IU Vit. D täglich die Senkung des PSA-Serumspiegel und die Verlangsamung der Verdopplungszeit in Patienten mit PSA-Anstieg nach lokaler Therapie erreichen?	<ul style="list-style-type: none"> • 15 Patienten, wobei bei 8 ein Steady State beziehungsweise eine Senkung des PSA für 5-17 Monate gefunden wurde • PSA-Verdopplungszeit stieg von 14,3 auf 25 Monate an 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Nebenwirkungen und kein Drop-out → Studie im Detail ausgewertet • Für Martini-Intervention wertvoll, da annähernd gleiche Zielsetzung 	Ja, P=0,005

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Kohorten	Fang 2011	3	Gibt es eine Assoziation zwischen 1,25 beziehungsweise 25 Vit.D Serumlevel vor Diagnose und der Mortalitätsrate?	<ul style="list-style-type: none"> • 1822 Patienten, davon 595 innerhalb 5 Jahre verstorben→Je weniger 25 Vit. D vor Diagnose im Serum, desto höher der Gleason Score und Aggressivität→erhöhte Mortalitätsrate • Keine Assoziation zwischen 1,25 Vit. D und Mortalität 	<ul style="list-style-type: none"> • Kohorte aus “Physicians health study” • Adjustierung nach BMI, Alter, Raucherstatus und körperliche Aktivität • Vergleich Patienten anhand niedrigster vs. höchster Serumspiegel 	Ja für 25 Vit. D: HR 1,59 (95 % CI: 1.06-2.39) P=0,006
	Bos-coe 2006	1/3	Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Inzidenz /Mortalitätsrate und der Sonnenlichtexposition? Unterschied weiße und schwarze Population	<ul style="list-style-type: none"> • Beobachtungszeitraum: 1998-2002→ 3 Mio Inzidenzen und 3 Mio Mortalitäten für 10 Karzinomarten zusammen • Für Weiße: inverse Assoziation zwischen UV-B Lichtexposition und Inzidenz/Mortalität 	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht prostatakarzinomspezifisch • Angaben zur Sonnenlichtexposition speziell Expositionszeit und Vit. D Serumspiegel fehlen • Ergebnisse decken sich mit Studie Grant 2012 	Keine Angaben
	Vieth 2006	3	Gibt es eine Assoziation zwischen dem PSA-Anstieg und den Quartalen des Jahres?	Im zweiten Quartal (Sommer): niedrigster Anstieg PSA	Fehlende Angaben zum Patientenkollektiv, Vit. D Serumspiegel und zeitliche Lichtexposition	Ja, Q2: P=0,042 Q1: P=0,025 Q3: P=0,002 Q4: P=0,013

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Nested Fall-Kontroll	Albanes 2011	1	Gibt es eine Assoziation zwischen dem Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken und dem Vit. D Serumspiegel?	<ul style="list-style-type: none"> • 1000 Fälle zu 1000 Kontrollen • 20 Jahre Follow-up→ Fälle hatten 3% höheren Serumspiegel von 25 Vit. D • vor allem für aggressive Formen 	<ul style="list-style-type: none"> • Achtung: Studie implementiert, dass höhere Vit. D Serumlevel zu einem erhöhten Risiko führt→Vergleich Studie Donkena 2011 • Abhängigkeit von sportlicher Aktivität und Serumcholesterinspiegel 	nein
	Gilbert 2009	1	Gibt es eine Assoziation zwischen dem Prostatakarzinomrisiko und unterschiedlicher Sonnenlichtexposition?	<ul style="list-style-type: none"> • 1020 Fälle zu 5044 Kontrollen→Männer dunkler Hautfarbe, kaum verbrannten, mit geringster Sonnenlichtexposition 2 Jahre vor Diagnose→erhöhtes Risiko • Männer mit Krebs, reduziertes Risiko an fortgeschrittenen Stadium zu erkranken, wenn sie weniger draußen waren 	<ul style="list-style-type: none"> • Detaillierte Befragung zu der Sonnenlichtexposition • Populationsbasiert (Britisch) • Ergebnisse decken sich mit Studie Donkena 2011 	Dunkle Hautfarbe: OR 1.47 (95 % CI: 1.00-2.17) Kaum verbrannt: OR 1.11 (95 % CI: 0.95-1.29) Wenig Sonne: OR 1.24 (95 % CI: 1.03-1.50)
Epidemiologie	Schwartz 2005	1	Wie verhält sich die Inzidenz bei unterschiedlicher Sonnenlichtexposition?	Reduktion bei vielen Sonnenbädern, Erhöhung bei wenig Sonnenlichtexposition	Fehlende Angaben zu Patientenkollektiv und Zeitdauer der Sonnenlichtexposition und dem Vit. D Serumspiegel→für Martini-Intervention nicht anwendbar	Ja, für viel Sonnenbaden OR 0,83 (95 % CI: 0,79-0,89) versus wenig Sonnenbaden OR 3.03 (95 % CI: 1,59-5,78)

5.4.3 *Grüner und schwarzer Tee*

Im Allgemeinen konnten durch die Datenselektion sechs Studien in dieser Untergruppe identifiziert werden. Dabei diente die Arbeit Zheng 2011 als aktuellste Metaanalyse. Hierbei ist zu erwähnen, dass viele der dort betrachteten Studien, insgesamt 13, einen älteren Erhebungszeitraum aufwiesen. Nur zwei der dort erhobenen Daten bezogen sich auf einen Beobachtungszeitraum nach 2005.

Die weiteren fünf Referenzen aus der Untergruppe Grüner und Schwarzer Tee stellten zwei Reviews (Johnson 2012, Khan 2009) dar, wobei die Arbeit von Khan 2009 die Tertiärprävention betrachtete, wo hingehend Johnson 2012 sich auf die Primärprävention konzentrierte. Des Weiteren konnten zwei Interventionsstudien (Nguyen 2012, Bettuzzi 2006) gefunden werden, welche sich vor allem mit der Tertiärprävention beschäftigten. Die fünfte Studie war eine Population basierte Fall-Kontroll-Studie von Montague aus dem Jahr 2012.

Durch die umfangreiche Datenanalyse konnten die nachfolgenden Ergebnisse dargestellt werden. Zwei der sechs Studien zeigten eine statistische Signifikanz, wobei nicht der Konsum an Tee, sondern die Gabe des aus den Teeblättern gewonnenen Inhaltsstoffes Catechin im Fokus stand. (Bettuzzi 2006, Khan 2009) Des Weiteren untersuchten zwei Arbeiten den Zusammenhang zwischen dem Konsum an schwarzen Tee und dem Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken. (Montague 2012, Zheng 2011) Dabei stellte sich heraus, dass ein frühzeitig beginnender Konsum, sowie eine Menge von mehr als zwei Tassen schwarzem Tee am Tag das Risiko reduzieren konnte. Angaben zu der Art des Tees oder zu der Länge des Brühzeitraumes fehlten.

Die restlichen Studien befassten sich ausschließlich mit der Gabe an grünen Tee Extrakten in unterschiedlichster Dosierung, wobei nur die Arbeit von Bettuzzi 2006 einen statistisch signifikanten protektiven Effekt zeigen konnte. Diese Arbeit wird im Anschluss repräsentativ näher betrachtet.

Die Studie von Bettuzzi aus dem Jahr 2006 war eine randomisierte, doppel-verblindete Interventionsstudie mit einer Interventionszeit von zwölf Monaten. Primäres Ziel war es, das Auftreten eines Prostatakarzinoms aus einer schon vorhandenen intraepithelialen Neoplasie, einer Vorstufe des Karzinoms, zu untersuchen. Hierfür wurden 60 Patienten eingeschlossen, wobei 30 davon ein Placebo erhielten und die anderen 30 Patienten je drei Kapseln an Grünem Tee Catechine (GTC) zu je 200 mg per Os pro Tag. Eingeschlossen wurden alle Patienten im Alter zwischen 45 und 75 Jahren, welche durch eine Biopsie eine gesicherte intraepitheliale Neoplasie aufwiesen. Ausgeschlossen wurden solche, die bereits vor der Intervention Supplemente in dieser Art eingenommen hatten. Nach sechs und zwölf Monaten wurde bei beiden Gruppen eine weitere Biopsie aus der Prostata entnommen, um die Entwicklung eines Karzinoms zu überwachen. Auch befragte man die

Patienten nach Nebenwirkungen der Kapseln. Des Weiteren wurde der PSA-Spiegel regelmäßig kontrolliert.

Es zeigte sich eine stark schützende Wirkung dieses Supplement im Hinblick auf die Entwicklung eines PCA. Nach der Einnahme der Kapsel für mehr als ein Jahr konnte eine statistisch signifikante Reduktion im Auftreten eines Karzinoms aus einer intraepithelialen Neoplasie gezeigt werden ($p < 0.001$). Nach Abschluss des Erhebungszeitraums, stellte man eine Erkrankungsrate von neun der 30 Patienten des Placeboarmes fest. Hingegen erkrankte nur ein Patient des Interventionsarmes an einem Prostatakarzinom.

Als sekundärer Endpunkt verbesserte sich weiterhin die Lebensqualität. Der PSA-Level war während allen Erhebungszeiträumen auf einem tieferen Niveau in der Interventionsgruppe als in der Placebo.

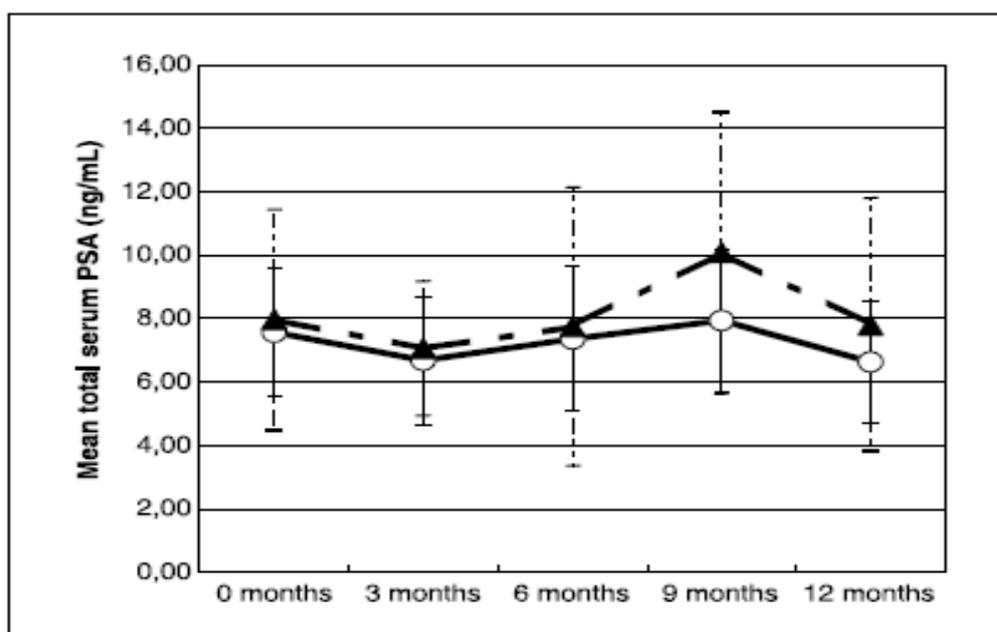


Figure 1. Trend of serum total PSA (mean \pm SD) in volunteers of the placebo-arm (▲) and the GTC-arm (○) during the 1-year study.

Abb. 12: PSA-Level Interventionsstudie (Bettuzzi 2006)

Durch die Einnahme von 200 mg GTC konnten innerhalb der Intervention keine Nebenwirkungen festgestellt werden. Die Drop-out Rate dieser Intervention lag bei 0 %. Die Compliance der Patienten war in beiden Gruppen sehr hoch, sodass man davon ausgehen kann, dass die Gabe von 200 mg GTC in einer nachfolgenden Martini-Intervention von den Teilnehmern toleriert würde.

Probleme der Studie waren eine sehr geringe Fallzahl und eine fehlende Überwachung der Patienten hinsichtlich anderer Faktoren, wie spezielle Diäten und sportlicher Aktivität. Somit konnte ein Adjustierungsfehler nicht ausgeschlossen werden. Der Erhebungszeitraum war für genauere Aussagen zu gering.

Unter der Berücksichtigung aller sechs Studien konnte keine eindeutige Zusammenfassung eruiert werden. So erwiesen sich zwar der Konsum von mindestens zwei Tassen schwarzem Tee am Tag und die Einnahme eines Supplementes aus dem Extrakt von grünem Tee (GTC) in der Menge von drei Mal 200 mg am Tag als risikosenkend, für allgemeingültige Schlussfolgerungen sind die geringe Anzahl an Studien aber nicht beweisend. Daten hinsichtlich einer Tertiärprävention waren mangelhaft, wobei die Studie von Nguyen 2012 hingegen kein signifikantes, dennoch im Trend schützendes Ergebnis lieferte. Sekundäre Endpunkte, wie die Verbesserung der Lebensqualität, zeigten einen positiven Effekt.

Detailliert sind die Ergebnisse der Untersuchung zu grünem und schwarzem Tee in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tab. 15: detaillierte Qualitätsbewertung grüner und schwarzer Tee

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Metaanalyse	Zheng 2011	1	Wie hoch ist das PCA-Risiko bei dem Konsum von schwarzem beziehungsweise grünem Tee?	<ul style="list-style-type: none"> • Aus 13 Studien mit 111499 Patienten (9 Fall-Kontroll und 4 Kohorten) davon 3068 PCA-Fällen → in den Fall-Kontroll-Studien konnte eine Risikoreduktion beim Konsum grünem Tee im Vergleich zu keinem Konsum • Keine Assoziation beim Konsum von schwarzem Tee 	<ul style="list-style-type: none"> • 6 Studien ohne Angaben welcher Tee genau untersucht wurde • 6 Studien mit sehr altem Erhebungszeitraum (vor 2005) • Keine Angaben über Brühzeit und Größe der Tassen • Häufigster Konsum: 5 Tassen/d • Patientenkollektiv: bis auf eine Studie im asiatischen Raum → Einfluss anderer Faktoren? 	Ja Grüner Tee: OR 0.62 (95 % CI: 0.38-1.01)
Review	Johnson 2012	1	Einfluss von grünem Tee/ grünem Tee-Extrakt auf Karzinomrisiko	<ul style="list-style-type: none"> • 2 Studien identifiziert, die dem Einfluss von grünem Tee auf Karzinomrisiko untersuchen → keine Assoziation im Sinne einer Risikoreduktion • Leichte Reduktion von Blutfetten bei Vergleich höchster vs. Kein Konsum 	<ul style="list-style-type: none"> • Einfluss von grünem Tee allgemein auf Karzinomrisiko, Kardiovaskulär und Gewichtsreduktion → nicht PCA-spezifisch • Problem: zu wenige Studien, mit zu kurzem Untersuchungszeitraum 	Nicht Stat. sign.

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Review	Khan 2009	1/3	Einfluss des Konsums von grünem Tee/ grünem Tee-Extrakt auf a)PCA-Risiko b)PSA-Reduktion c)PSA-Rezidiv bei hormonrefraktären PCA	<ul style="list-style-type: none"> • a) 50050 PCA-Pat. untersucht→ Risikoreduktion, wenn mehr als 5 Tassen grüner Tee/d • b) 42 PCA-Pat. untersucht→keine Assoziation bei Konsum von 6 g grünem Tee-Extrakt/d • c) 19 PCA-Pat. untersucht→keine Assoziation bei Konsum von 250 mg grünem Tee-Extrakt 2x tgl. 	<ul style="list-style-type: none"> • a) gutes Matching, Reduktion galt lediglich aggressive PCA-Form, fehlende Angaben zur Brühzeit, Menge an verwendetem grünen Tee • b) Drop-out von 4 Pat. wegen hoher Toxizität: Diarrhöen • c) Drop-out von 69 % wegen Toxizität • Patientenkollektiv: asiatischer Raum 	Keine genauen Angaben eruierbar
Intervention	Ngu- yen 2012	3	Applikation von Polyphenol E (grünem Tee-Extrakt) Einfluss auf PSA-Serumspiegel?	<ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb randomisierte, doppel-verblindete Placebo-kontrollierte Studie→25 Pat. mit 200 mg Polyphenol E und 25 Pat. mit Placebo für 3-6 Wochen vor Prostatektomie • PSA-Reduktion im Interventionsarm: um 58,3 % vs. 36,4 % im Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion PSA gezeigt, aber zu kurzer Interventionszeitraum, asiatisches Patientenkollektiv • Drop-out: 2 Patienten, aber nicht wegen Nebenwirkungen • Keine Nebenwirkungen aufgetreten 	Nicht stat. sign. PSA-Reduktion

Typ	Studie	Pvt	Hypothese/Fragestellung	Ergebnis	Klinische Umsetzbarkeit	Statistik
Intervention	Bettuzzi 2006	1	Risikoreduktion für die Entwicklung eines PCA in Patienten mit einer intraepithelialen Neoplasie bei Einnahme von grünem Tee-Extrakt Einfluss auf PSA	<ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb randomisierte, doppelverblindete, Placebo-kontrollierte Studie → 30 Pat. mit 3 Kapseln je 200 mg Grüner Tee Extrakt/d für 18 und 30 Pat. mit Placebo • Nach 1 Jahr nur 1 Pat. in Interventionsarm PCA vs. 9 Pat. in Placeboarm • Kein Einfluss auf PSA-Serumspiegel 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Im Detail bewertet</i> • Toxizität: geringe Rate an Nebenwirkungen 	Stat. sign. mit P < 0.01
Fall-Kontroll	Montague 2012	1	Risikoreduktion für das Auftreten eines PCA bei Konsum von grünem beziehungsweise schwarzem Tee	<ul style="list-style-type: none"> • Populationsbasierte Studie mit 27293 Männern → davon 298 PCA innerhalb Follow-up von 11,2 Jahren • Risikoreduktion bei tgl. Konsum von schwarzem Tee (Vergleich höchstem vs. keinem Konsum) • Keine Assoziation bei Konsum von grünem Tee 	<ul style="list-style-type: none"> • Fehlende Angaben zur Brühzeit, genaue Menge/ Tassengröße • Pat. die mehr Tee tranken, wiesen besseren Bildungsstatus, mehr sportliche Aktivität auf → Einfluss? • Populationsbasiert: Übertragbarkeit Martini-Intervention? 	Stat. sign. schwarzer Tee: HR 1.41 (95 % CI: 1.03-1.92) Keine Stat. sign. grüner Tee: HR 1.08 (95 % CI: 0.79-1.47)

Tab. 16: detaillierte Qualitätsbewertung Mariendistel

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Review	Graf 2007	∅	Zusammenfassung über neue Technik zum Extrahieren einzelner Pflanzenbestandteile	<ul style="list-style-type: none"> • Silibinin A, B und Isosilibinin A, B effektivsten Bestandteile der Pflanze • Neue Technik (hybrid Chromatografie) zur quantitativen Extraktion der Bestandteile entwickelt → > 97 % Reinheit 	Durch neue Verfahren Entwicklung von Kapseln mit den genannten Inhalten möglich	Keine Angaben
Intervention	Flaig 2010	3	Welcher Effekt auf Prostata und Blutwerte durch hochdosierte Silibiningabe in Patienten vor Prostatektomie?	<ul style="list-style-type: none"> • 6 Patienten mit lokal-begrenzten PCA erhielten 4,3 g Silibinin Extrakt 3 x tgl. für 14-31 Tage → hohe Konzentration von Silibinin im Blut, im Vergleich zu Kontrollen (6 Pat.) kaum Anstieg von Silibinin in der Prostata → mögliche Ursachen: geringe Halbwertszeit Silibinin 	<ul style="list-style-type: none"> • Toxizität: 1 Patient Grad 4 postoperative Thrombose, 4 Patienten milde Diarrhöen, 1 Patient milde asymptotische Hyperbilirubinämie • Sehr kurzer Interventionszeitraum • Anwendung Silibinin: Pulver gemixt mit Apfelsaft 	Keine Angaben
	Flaig 2007	3	Welche Dosis für eine Phase II Studie sinnvoll bei welcher Toxizität durch hochdosierte Silibiningabe?	<ul style="list-style-type: none"> • 13 Patienten mit PSA-Anstieg erhielten Silibinin in Apfelsaft gelöst 3 x tgl. für jeweils 4 Wochen; Anfangsdosis: 2,5 g, dann 5 g, danach Steigerung um 5 g jeweils bis Enddosis 20 g erreicht → keine Veränderung PSA • Empfohlene Dosis: 13 g Silibinin oral tgl. auf 3 Gaben aufgeteilt 	<ul style="list-style-type: none"> • Toxizität: gering, erst ab 15g hohe Nebenwirkungsraten → 9 Patienten leichte Hyperbilirubinämie, 1 Patient erhöhte ALT Werte • Keine Drop-outs 	Keine Angaben da Dosisfindung primäre Ziel

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Präklinisch	Davies 2005	∅	Wie wird die PSA-Produktion in Prostatakarzinomzellen durch Gabe von unterschiedlichen Silibinin beeinflusst?	<ul style="list-style-type: none">• PSA-Produktion eingestellt durch Gabe Silibinin → Effektivste Einzelkomponente Isosilibinin B	Keine Relevanz für Martini-Intervention	Keine Angaben

5.4.4 Mariendistel

Die Forschung mit der Mariendistel fand im WCRF- Report von 2007 keinerlei Erwähnung.

Durch die Datensuche und Selektion konnten vier auswertbare Studien (Flaig 2012, Graf 2007, Flaig 2007, Davies 2007) identifiziert werden, wobei sich alle mit der Frage beschäftigten, ob durch die Anwendung von Silibinin eine erhöhte Dosis in die Prostata gelangt und folglich dort seine Wirkung entfalten kann. Die Studien Flaig 2012 und 2007 waren keine Doppelveröffentlichungen, sondern untersuchten jeweils andere Gesichtspunkte.

Im Allgemeinen sollte man beachten, dass die Forschung in dieser Gruppe noch sehr am Anfang steht und somit viele Grundlagenstudien in Form von Zelllinien und Mauskulturen durchgeführt wurden. Diese Studien wurden nicht weiter betrachtet, hingegen aber die Pharmakodynamik und Toxizität, wie aus dem Abschnitt 4.2.3 ersichtlich wird. Die zusammenfassende Darstellung der detaillierten Qualitätsbewertung findet sich in der Tabelle 16.

Repräsentativ wird im Anschluss die Studie Flaig 2007 näher dargestellt. Ziel dieser randomisierten Interventionsstudie war es, die Dosis an Silibinin festzulegen um die Toxizität zu ermitteln. Dafür bekamen 13 Patienten, welche an einem Prostatakarzinom litten, eine Anfangsdosis von 2,5 g dreimal pro Tag, was auf 20 g gesteigert wurde. Dieses Produkt (Siliphos) wurde in Form eines Pulvers in Apfelsaft gelöst 30 min vor der Mahlzeit eingenommen. Patienten mit Hirnmetastasen, einer Radiotherapie oder unter 18 Jahre alt wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Dosis wurde wöchentlich gesteigert (2,5 g-5 g-10 g-15 g-20 g).

Es zeigte sich eine starke Toxizität ab einer Dosis von 15 g mit schweren Diarrhöen und einer Hyperbilirubinämie und folglich einem Anstieg der Leberenzyme ALT und AST. Dadurch wurde die optimale Dosis dieses Supplement auf 13,5 g dreimal täglich festgelegt. Aussagen bezüglich der Anwendung für eine Tertiärprävention wurden nicht explizit getroffen. Es ist aber anzunehmen, dass die Anwendung von Mariendistel in der oben genannten Dosis nicht schädlich ist und somit gegebenenfalls in Kombination mit anderen Interventionspunkten einen positiven Effekt zeigen könnte.

Im Allgemeinen ließ sich feststellen, dass die klinische Übertragbarkeit noch nicht in Studien belegbar ist. Mit der Studie von Flaig 2007 wurde eine geeignete Dosis für die klinische Anwendung festgelegt.

Tab. 17: detaillierte Qualitätsbewertung Granatapfelsaft

Typ	Studie	Pvt	Hypothese/Fragestellung	Ergebnis	Klinische Umsetzbarkeit	Statistik
Review	Ad-hami 2009	3	Zusammenfassung des Wissensstandes und Effekts von Granatapfel	<ul style="list-style-type: none"> • Selektiver antiproliferativer Effekt auf Brust-, Prostata-, Kolon- und Lungenkarzinom • PSA-Verdopplungszeit sign. verlängert 	<ul style="list-style-type: none"> • Genaue Angaben zu den untersuchten Studien fehlen 	Keine Angaben
	Malik 2006	Ø	Zusammenfassung	Siehe Malik 2005	Siehe Malik 2005	Siehe Malik 2005
	Ad-hami 2006	Ø	Zusammenfassung des Wissensstandes und Effekts auf PCA von Granatapfel und grünem Tee-Extrakt, vor allem präklinischer Studien	<ul style="list-style-type: none"> • Am Mausmodell konnte antiproliferativer Effekt gezeigt werden • Risikoreduktion am Mausmodell bei tgl. Gabe von 0,2 % Granatapfelsaft für 30 Tage 	<ul style="list-style-type: none"> • Zusammenhang mit Grüner Tee → welcher Bestandteil initiiert Effekt? • Übertragbarkeit auf Menschen? 	Keine Angaben
Intervention	Paller 2012	3	Wie wirkt sich die Gabe von Granatapfelsaft auf die PSA-Verdopplungszeit bei Patienten mit einem PSA-Rezidiv aus? Welche Dosis für Veränderung?	<ul style="list-style-type: none"> • 92 Pat. wobei 45 Pat. 1 g tgl. und 47 Pat. 3g tgl. Granatapfelextrakt (POMx) per Os erhalten bis zu 18 Monate oder PSA-Verdopplung • PSA-Verdopplungszeit bei 1g: von 11,9 Monate auf 18,5 Monate • PSA-Verdopplungszeit bei 3 g: von 12,2 Monate auf 17,5 Monate • Keine signifikanter Unterschied zwischen 1 g und 3 g • 13 Patienten PSA-Senkung 	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert, doppelverblindet • Für Martini-Intervention wertvoll, da annähernd gleiches Patientenkollektiv • Drop-out: 42 % • Toxizität gering: leichte Diarrhöen, wobei 1,9 % der 1 g Gruppe gegenüber 13,5 % der 3 g Gruppe 	Kein signifikanter Unterschied zwischen 1 g und 3 g P=0.554

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Intervention	Pan-tuck 2006	3	Wie wirkt sich Granatapfelsaft auf den PSA-Anstieg bei Männern mit einem PSA-Rezidiv nach Primärtherapie aus?	<ul style="list-style-type: none"> • Phase II Studie, wobei 46 Patienten mind. 6 Monate bis max. einem nachweisbaren Progress POM Wonderful Granatapfelsaft 8 oz=230 ml tgl. • 16 Pat. Abfall von PSA-Serumlevel • 4 Pat. Senkung PSA-Serumlevel von > 50 % gegenüber Ausgangswert • Durchschnittliche PSA-Verdopplungszeit stieg von 15 Monate vor Intervention auf 54 Monate nach Intervention 	<ul style="list-style-type: none"> • Wertvoll für Martini-Intervention, da annähernd gleiches Patientenkollektiv • Kaum nachweisbare Nebenwirkungen • Doppel-Verblindung und Randomisieren wünschenswert 	Signifikanz für PSA-Verdopplungszeit P< 0.001
Präklinisch	Wang 2011	Ø	Hat Granatapfelsaft einen Effekt auf die Absiedlung von Metastasen?	<ul style="list-style-type: none"> • Verringerung von Metastasen in hormonrefraktären Zelllinien bei Applikation von 1 % und 5 % Konzentrat von Granatapfelsaft • v.a. nach 24 h kein Wachstum mehr bei 5 %-igem Konzentrat 	Umsetzbarkeit? Klinische Relevanz?	Keine Angaben
	Ko-yama 2010	Ø	Hat Granatapfelsaft einen Effekt auf das Wachstum von Prostatakarzinomzellen?	<ul style="list-style-type: none"> • Durch Applikation von 10 µg/ml Granatapfelsaftextrakt kein Wachstum innerhalb der getesteten Zellreihe 	Umsetzbarkeit? Klinische Relevanz?	Keine Angaben

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Präklinisch	Rettig 2008	Ø	Welcher Effekt hat normaler vs. POM Wonderful Kalifornien Granatapfelsaft auf Wachstum von Karzinomzellen am Mausmodell?	<ul style="list-style-type: none"> Mäuse erhielten äquivalent zu 70 kg schwerem Erwachsenen 10 mal höhere Granatapfelsaftdosis für 1 Woche, plus 2 Wochen nach Kastration→über NF-kappaB verringertes Wachstum Karzinomzellen gezeigt 	Einsatz von POM Wonderful Kalifornien für Martini-Intervention?	Keine Angaben
	Sartippour 2008	Ø	Hat Granatapfelsaft einen antiproliferativen Effekt (Mausmodell und Zellreihen)?	<ul style="list-style-type: none"> Verringertes Wachstum der Karzinomzellen 	<ul style="list-style-type: none"> Genauere Angaben konnten nicht eruiert werden→Dosis, Applikationszeitraum, Charakteristik Mausmodell? 	Keine Angaben
	Malik 2005	Ø	Hat Granatapfelsaftextrakt einen antiproliferativen Effekt auf aggressive Prostatakarzinomzellen? In Mäusen? Mechanismus?	<ul style="list-style-type: none"> Bei Applikation von Granatapfelsaftextrakt entsprechend 100 µg/ml konnte antiproliferativer Effekt gezeigt werden Im Mausmodell→ Senkung PSA-Serumspiegel bei tgl Applikation von auf 70 kg schweren Mann umgerechneten 250 ml und 500 ml→ PSA-Reduktion um 70 % bzw.85 % für 30 Tage Intervention 	<ul style="list-style-type: none"> Mausmodell→Umsetzbarkeit Patienten? Toxizität? 	Signifikante Senkung PSA-Serumlevel im Mausmodell P< 0.001

5.4.5 Granatapfel

Mit der im Kapitel „Material und Methoden“ beschriebenen Herangehensweise konnten lediglich zwei Studien (Paller 2012, Pantuck 2006) identifiziert werden. Um die Erkenntnis der Grundlagenforschung auf dem Gebiet des Granatapfelsaftkonsums zu eruieren, finden prägnante präklinische Studien Berücksichtigung in die Auswertung. Somit konnten insgesamt 10 Arbeiten zur Tertiärprävention bewertet werden.

Die oben stehende Tabelle 17 gibt Einsicht in die detaillierte Qualitätsbewertung.

Im Allgemeinen lässt sich auf Grund der Tierexperimente eine deutlich positive Wirkung von Granatapfelsaft feststellen. So zeigte die Studie Rettig 2008, dass Granatapfel in der Lage ist das Wachstum von Prostatakarzinomzellen innerhalb eines Mausmodells zu stoppen. Hierbei wurden zwei verschiedene Granatapfelsäfte getestet, wobei eine deutlichere Minderung des Zellwachstums bei POM Wonderful, einem konzentrierten Saft auf Granatäpfeln aus Kalifornien, gefunden wurde. Neben den präklinisch experimentellen Arbeiten wurden auch humanexperimentelle Interventionen konzipiert, wovon eine Studie im Anschluss näher betrachtet wird.

Die Studie Paller 2012 war eine randomisierte, doppel-verblindete zwei Dosis Interventionsstudie, welche zum einen das Ziel hatte die Toxizität zweier unterschiedlicher Dosen herauszustellen und zum anderen die PSA Verdopplungszeit zu verlängern. Hierfür erhielten 92 Patienten über einen Zeitraum von 18 Monaten drei Kapseln per Os täglich. Der Placeboarm mit 45 Patienten bekam eine Kapsel mit 1 g Granatapfelsaftextrakt und zwei Kapseln als Placebo täglich. Die Interventionsgruppe erhielt hingegen 3 Kapseln à 1 g Granatapfelsaftextrakt. Das 1 g Granatapfelsaftextrakt *Punica granatum L* entspricht ungefähr 200 ml des POM Wonderful Safts. Eingeschlossen wurden alle Patienten, welche ein lokal begrenztes Prostatakarzinom aufwiesen und nach lokaler Therapie nun ein PSA Anstieg verzeichneten. Dabei sollte keiner der Patienten Fernmetastasen besitzen.

Die Ergebnisse waren statistisch signifikant ($P < 0.001$) und zeigten, dass bei der täglichen Einnahme von 1 g Granatapfelsaftextrakt die PSA-Verdopplungszeit von 11,9 Monate auf 18,8 Monaten anstieg. Im Vergleich dazu stieg die PSA-Verdopplungszeit auch signifikant in der Gruppe 3 g (von 12,2 auf 17,5 Monate), nur hierbei wurde eine stark erhöhte Toxizität in Form von Diarrhöen festgestellt. Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen war nicht signifikant.

Probleme der Studie sind eine stark erhöhte Drop-out Rate von 42 %, wobei nur 36 % der Patienten diese Kapsel über den gesamten Zeitraum nahm.

Vergleiche zu der Studie Pantuck 2006, eine Phase II Interventionsstudie, lassen sich ziehen. So zeigte sich bei täglicher Einnahme von 180-200 ml POM Wonderful Granatapfelsaft, dass die PSA-Verdopplungszeit bei Patienten mit einem Anstieg an PSA

verlängert werden konnte. Dabei stieg die Zeit von 15 Monaten bei Therapiebeginn auf 54 Monaten bei Abschluss des Erhebungszeitraums an.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sowohl innerhalb der präklinischen Studien als auch in den Humanexperimenten die schützende Wirkung von Granatapfelsaft gezeigt werden konnte. Obwohl die Forschung noch am Anfang steht, sollten die positiven Effekte dieser Frucht weiter erforscht werden.

5.5 Gruppe Ernährung

5.5.1 Zink

Zink, ein Spurenelement, könnte man auch zu der Hauptgruppe Komplementärmedizin zählen. Da sich die Forschung bezüglich des Prostatakarzinoms vorzugsweise auf zinkhaltige Nahrungsmittel beschränkt, wurde es in dieser Übersichtsarbeit unter der Hauptgruppe Ernährung geführt.

Durch den Datenselektionsprozess konnten nur insgesamt fünf Referenzen gefunden werden. Auf Grund des Studiendesigns dieser Übersichtsarbeit wurde von der genaueren Darstellung der präklinischen Ergebnisse abgesehen und nur auf die klinischen Arbeiten eingegangen.

Durch die Suche ergab sich keine Metaanalyse, sodass alle klinischen Studien nach 2005 in die Qualitätsbeurteilung Berücksichtigung fand. Es handelte sich um zwei Kohorten Studien (Epstein 2011, Van Wijngaarden 2008) und drei Fall-Kontroll-Studien (Park 2012, Gallus 2007, Goel 2006). Im Großen und Ganzen beschränkte sich die Forschung auf die Primärprävention. Lediglich die Studie Epstein 2011 befasste sich mit der Frage, ob die Aufnahme an zinkhaltigen Nahrungsmitteln das Mortalitätsrisiko zu senken vermag.

Im Allgemeinen war ein protektiver Trend zu erkennen. So konnten vier der fünf Studien zeigen, dass die Aufnahme an zinkhaltigen Nahrungsmitteln das Risiko an einem PCA zu erkranken und/oder daran zu versterben, geringer war als ohne erhöhten Konsum. Kontrovers dazu eruierte die Studie Gallus 2007 eine andere Assoziation. So proklamiert der Autor, dass die Rate an fortgeschrittenen Karzinomformen gehäuft in Patienten auftrat, welche einen höheren Konsum an Zink Supplementen aufwiesen. Dieses Ergebnis konnte in nachfolgenden Studien nicht repliziert werden, sodass keine eindeutige Aussage getroffen werden kann. Auch ließ sich aus den Studien ablesen, dass der alleinige Konsum an zinkhaltigen Nahrungsmitteln genauso effektiv, wahrscheinlich sogar besser sei, als ein Supplement zu verabreichen. Wegweisende Interventionsstudien dahingehend fehlten.

Um den Effekt genauer zu beleuchten, wird die Studie Epstein 2011 repräsentativ im Detail besprochen. Diese prospektive Population-basierte Kohortenstudie hatte das Ziel das Überleben von Prostatakarzinompatienten anhand des Konsums von zinkhaltigen Nahrungsmitteln zu analysieren. Hierfür wurden über einen mittleren

Beobachtungszeitraum von 6,4 Jahren 525 Patienten verfolgt. Von diesen verstarben 218 an dem PCA. Mit Hilfe eines Ernährungsfragebogens wurde unter Berücksichtigung von 68 Nahrungsmitteln der Zinkkonsum validiert. Patienten teilten sich nach Alter, Gewicht, Vorbehandlung und Tumorstadium auf.

Patienten, welche den höchsten Konsum an zinkhaltigen Nahrungsmitteln aufwiesen, im Schnitt mehr als 15,6 mg pro Tag, hatten eine reduzierte Mortalitätsrate im Vergleich zu Probanden mit dem geringsten Konsum (9 mg/d). Dabei war dieses Ergebnis statistisch signifikant (HR 0,64 (95% CI:0,44-0,94)).

Problematisch war, dass Patienten, welche an dem Prostatakarzinom verstarben, eine erhöhte Rate an schlechtdifferenzierten Karzinomen aufwiesen. Diese hatten im Allgemeinen eine schlechtere Prognose. Konträre Ergebnisse aus der Gallus-Studie 2007 hinsichtlich der Primärprävention zeigten auf der anderen Seite ein erhöhtes Risiko fortgeschrittener Karzinome bei erhöhtem Konsum von Zink Supplementen. Dieses Ergebnis konnte nicht mit einer statistischen Signifikanz bewiesen werden. Dadurch ließen sich genauere Aussagen nicht treffen. Eine eindeutig homogene Assoziation zwischen zinkhaltigen Nahrungsmitteln und dem Stadium des Prostatakarzinoms konnte nicht gezeigt werden. Ein weiteres Problem bestand darin, dass verschiedene Lebensmittel, unterschiedliche Zinkressourcen darstellten. Somit waren Verallgemeinerungen ableitend nicht eruierbar.

Die untenstehende Tabelle beinhaltet die detaillierte Qualitätsbeurteilung.

Tab. 18: detaillierte Qualitätsbewertung Zink

Typ	Studie	Pvt	Hypothese/Fragestellung	Ergebnis	Klinische Umsetzbarkeit	Statistik
Kohorten	Epstein 2011	3	Wie wirkt sich ein erhöhter Zinkkonsum durch die Nahrung auf die Mortalität bei einem PCA aus?	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektive, populationsbasierte Studie mit 525 Männern, davon innerhalb 6,4 Jahre Follow-up 218 Todesfälle → Vergleich höchster vs. geringster Konsum (> 15,6 mg/d) je kleiner Mortalitätsrate • Für lokal begrenzte PCA, stärkste Assoziation 	<ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme von mehr als 150 mg/d Zink → Nebenwirkung • Patientenkollektiv: Todesfälle hatten schlechteres Ausgangsdifferenzierungsstadium • Zinkaufnahme allein durch Nahrung schwierig • Pat. erhielten Fragebogen • <i>Im Detail bewertet</i> 	Stat. sign. höchster vs. geringster Konsum: HR 0.64 (95 % CI: 0.44-0.94) Nicht stat. sign. nach Differenzierungsgrad adjustiert
	Van Wijngaarde 2008	1	Einfluss Zinkaufnahme durch Nahrung und Cadmium auf PSA-Serumlevel	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospektive Studie mit 1320 Pat. davon 422 mit Informationen über Zinkkonsum → wenn Pat. einen Konsum von weniger als 12.67 mg/d, dann PSA-Anstieg um 35 % im Vergleich zu höherem Konsum 	<ul style="list-style-type: none"> • Kombination mit Cadmium • Einmaliger Fragebogen, keine Verlaufskontrolle • PSA-Serumspiegel abhängig vom Alter, Pat. hatten auch höheren BMI 	Keine Stat. sign.
Fall-Kontroll	Park 2012	1	Wie beeinflussen unterschiedliche Serumzinklevel das PCA-Risiko?	<ul style="list-style-type: none"> • Nested-Studie in „Multiethnic Population Study“ mit 392 PCA-Fällen und 783 Kontrollen → Fälle Serumzinkleveln von 94,9 µg/dl vs. Kontrollen 93,9 µg/dl • Populationsabhängig mit pos. Assoziation wenn höchster vs. niedrigster Serumzinkspiegel v.a. im Japanischen Kollektiv 	<ul style="list-style-type: none"> • Populationsabhängig → andere beeinflussende Faktoren nicht berücksichtigt 	Stat. sign. im Japanischen Kollektiv: höchster vs. niedrigster Spiegel → OR 2.59 (95 % CI: 1.09-6.17)

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Fall-Kontroll	Gallus 2007	1	Wie beeinflusst die Zinkaufnahme mit der Nahrung das Risiko für die Entwicklung eines PCA?	<ul style="list-style-type: none"> • Krankenhausbasierte Studie mit 1294 PCA Fällen und 1451 Kontrollen → wenn höchster vs. niedrigster (> 15,65 mg/d vs. 9,93 mg/d) Konsum verglichen, ergab <i>erhöhtes Risiko für fortgeschrittene aggressive PCA</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Pat. erhielten Fragebogen mit 78 gelisteten Nahrungsmitteln → keine genauen Angaben zum Serumspiegel Zink • Kontroverse Ergebnisse im Vergleich zu anderen Studien 	Stat. sign. für fortgeschrittene PCA OR 2.02 (95 % CI: 1.14-3.59)
	Goel 2006	1	Wie wirken sich unterschiedliche Serumzinkspiegel auf die Prostata und deren Erkrankungen aus?	<ul style="list-style-type: none"> • Studie mit 80 Männern, davon 20 Gesunde, 50 mit einer benignen Prostatahyperplasie und 10 mit PCA → PCA-Pat. geringsten Serumzinkspiegel im Vergleich Gesunde/BPH; um bis zu 37 % geringer 	<ul style="list-style-type: none"> • Angaben zum Patientenkollektiv, vor allem von Pat. mit PCA nicht eruierbar • Zahl der untersuchten Pat. sehr gering 	Stat. sign. mit P < 0.01

5.5.2 *Vitamin E*

Neun klinisch relevante Studien konnten durch die oben beschriebene Datensuche und Selektion identifiziert werden. Dabei stellte die Arbeit Alkhenizan 2007 die Referenzmetaanalyse dar. Die dort nicht enthaltenen Studien verteilten sich auf drei Interventionsstudien (Gaziano 2009, Hoenjet 2005, Hernaaddez 2005), zwei prospektive Kohortenstudien (Watters 2009, Wright 2007) und drei Fall Kontroll Studien (Gilbert 2012, Bidoli 2009, Kirsh 2006). Auch in dieser Untergruppe fiel auf, dass der Großteil, also sechs von neun Arbeiten, das Untersuchungsziel anstrebte die Inzidenz des Prostatakarzinoms anhand der Aufnahme von Vitamin E zu erarbeiten. Lediglich die Studien Hoenjet 2005, Hernaaddez 2005 und Watters 2009 beschäftigten sich mit der Mortalitäts- bzw. Rezidivrate des Prostatakarzinoms.

Allgemein ließ sich ein schützender Trend feststellen, der sich aber durch eine statistische Signifikanz nicht beweisen ließ. So postulierten die Arbeiten, dass sowohl das Prostatakarzinomrisiko als auch die Mortalität- und Rezidivrate geringer sei, wenn Patienten Vitamin E zu sich nahmen. Hierbei fiel bei genauerer Betrachtung auf, dass fünf der neun Studien eine Kombinationsuntersuchung mit Vitamin C konzipierten. (Gaziano 2009, Hoenjet 2005, Gilbert 2012, Bidoli 2009, Kirsh 2006) Dadurch wurde die Übertragbarkeit auf ein alleiniges Vitamin E Supplement erschwert. Im Vordergrund der Untersuchungen stand die Anwendung eines Vitamin E Supplement in Kontrast zu der alleinigen Aufnahme von Vitamin E mit der Nahrung. Einzig die Studie Wright 2007 zeigte eine leicht protektive Assoziation durch die Aufnahme von Gamma-Tocopherol von mindestens 18 mg/d. Dem gegenüberstellend eruierte die Arbeit Watters 2009, dass eine hohe Aufnahme von Alpha-Tocopherol für die protektiven Effekte zuständig sei. Diese Studie wird untenstehend im Detail noch einmal besprochen um die gegenteiligen Aussagen zu überprüfen. Die anderen sieben Studien nahmen keine weitere Differenzierung des Vitamin E vor. Die drei Interventionsstudien, welche den Patienten ein Vitamin E Supplement von 400 IU (Gaziano 2009, Hernaaddez 2005) oder 350 mg (Hoenjet 2005) verabreichten, konnten keine statistisch signifikante Veränderung des PSA-Levels beziehungsweise des Prostatakarzinomrisikos feststellen. Lediglich die Metaanalyse sowie drei Beobachtungsstudien (Watters 2009, Bidoli 2009, Wright 2007) erzielten statistisch signifikante Ergebnisse. Dabei lag das Hauptaugenmerk, mit Ausnahme der Arbeit von Watters 2009, auf der Primärprävention.

Die Studie Watters 2009 war eine in der großen Interventionsstudie ATBC eingebettete prospektive Kohortenstudie. Hierbei untersuchte der Autor aus einem Gesamtkollektiv von 29133 Patienten, 1891 Prostatakarzinomfälle, wovon 395 innerhalb der Beobachtungszeit verstarben. Die Patienten erhielten über fünf bis acht Jahre ein Vitamin E Supplement von 50 mg/d Alpha-Tocopherol. Das Hauptziel war es, die Überlebensrate anhand der Aufnahme und einem folglich höheren Serumspiegel von Alpha-Tocopherol zu

untersuchen. In den Ergebnissen zeigte sich eine statistische Signifikanz, vor allem für Patienten, welche vor Diagnosestellung einen höheren Spiegel aufwiesen. Die weitere Einnahme eines Vitamin E Supplement erwies sich ebenfalls als Überlebensvorteil (HR 0.67 (95%CI: 0.45-1.00)).

Probleme dieser Studie waren zum einen eine Kombination mit Retinol und Beta-Karotide, sowie die Tatsache, dass Überlebende generell ein geringeres Alter aufwiesen und dabei schlanker und mehr Nichtraucher waren. Des Weiteren war diese Studie populationsbasiert mit Finnischen Rauchern, sodass die diätischen Vorlieben Berücksichtigung bei der Übertragbarkeit finden sollten. Auch der Gleason Score, ein gut prädiktiver Faktor für die Überlebensraten, konnte nur bei wenigen Männern abschließend geklärt werden, sodass hier entscheidende prognostische Faktoren fehlten. Auch war diese Studie nur eine Beobachtungsanalyse und keine Interventionsstudie an sich.

Eine zusammenfassende Beurteilung stellte sich innerhalb dieser Untergruppe als schwierig dar, weil die Arbeiten untereinander auf Grund der unterschiedlichen Ansatzpunkte nicht vergleichbar waren. Für die detaillierte Auswertung soll die nachfolgende Tabelle betrachtet werden.

Tab. 19: detaillierte Qualitätsbewertung Vitamin E

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Metaanalyse	Alkhe-niza 2007	1/3	Zusammenfassung Ergebnisse Interventionsstudien über Zusammenhang Vit. E und a) PCA-Risiko b) Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Aus 12 Studien mit 1607025 Pat. davon spez.PCA 500 Pat. → • a) je höher die Aufnahme Vit. E, desto geringeres Risiko • b) keine Assoziation zwischen Vit. E und Mortalität 	<ul style="list-style-type: none"> • Kombination mit weiteren Karzinomarten • Vit. E in Nahrung oder als Supplement? • Genaue Angaben zum Patientenkollektiv fehlen • Vit. E als Surrogat für Obst/ Gemüse • Eher Ernährungseffekt 	Stat. sign. für a) RR 0.85 (95 % CI: 0.73-0.96)
Intervention	Gaz-iano 2009	1	Wie beeinflusst die Supplementgabe von Vit. E und C das u.a. PCA-Risiko?	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte, doppel-verblindete Placebo-kontrollierte Studie mit 14641 Männern, davon 1008 PCA in 8 Jahre Follow-up → kein Effekt gezeigt 	<ul style="list-style-type: none"> • Patientenkollektiv: männliche Mediziner • Kombinationsgabe von 400 IU Vit. E und 500 mg Vit. C • Drop-out Rate: 32 % • Kaum NW, leichte Übelkeit • Vermehrte Apoplexie wenn Gruppe Vit. E zu Placebo verglichen (39 vs. 23 Apoplexien) • Kombination mit anderen Karzinomen 	Nicht stat. sign. HR 0.97 (95 % CI: 0.85-1.09)

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Intervention	Hoenjet 2005	3	Wie beeinflusst die Gabe von Vit. E den PSA-Spiegel in hormonunbehandelten PCA?	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte, doppel-verblindete, Placebo-kontrollierte Studie mit 70 Pat. (36 Intervention und 34 Placebo) über 21 Wochen → Kein Effekt gezeigt 	<ul style="list-style-type: none"> • Testung nach 6, 13, 19, 20 und 21 Wochen PSA-Spiegel • Patientenkollektiv: PSA > 4 ng/ml oder PSA-Anstieg, keine Metastasen, Watchful Waiting • Gabe von 200 µg Selenomethionin, 350 mg Vit. E, 750 mg Vit. C, 2 x 100 mg Coenzyme Q10 • Hohe Compliance > 90 % • Keine Nebenwirkungen 	Nicht stat. sign. P > 0.2
	Hernaaddeez 2005	2	Wie wirkt sich die Supplementgabe von 400 IU Alpha-Tocopherol pro Tag auf den PSA-Spiegel aus? PCA-Risiko?	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppel-verblindete Studie mit 44 Pat. (22 Placebo und 22 Intervention) mit steigendem PSA über 18 Monate Intervention → kein sign. Effekt, dennoch zeigten Männer im Interventionsarm leicht niedrigere PSA-Spiegel und höhere Serumkonzentrationen Vit. E 	<ul style="list-style-type: none"> • Patientenkollektiv: Männer mit steigenden PSA/ pathologischer rektaler Tastuntersuchung • 400 IU Alpha-Tocopherol/ d für 18 Monate • Drop-out: 16 Pat. • Sehr kleines Patientenkollektiv • Surrogat-Fehler 	Nicht stat. sign.

Typ	Studie	Pvt	Hypothese/Fragestellung	Ergebnis	Klinische Umsetzbarkeit	Statistik
Kohorten	Watters 2009	3	Wie sind die Überlebensraten im Zusammenhang mit dem Serumspiegel von Alpha-Tocopherol?	<ul style="list-style-type: none"> • Nested prospektive Studie in ATBC Intervention mit 29133 Pat. davon 1891 PCA mit 395 Todesfällen → je höher Alpha-Tocopherol bei Diagnose, desto besser Outcome, v.a. wenn Supplement während Intervention weiter • <i>Niedrigster Spiegel < 9,4 mg/L</i> <i>höchster > 14,0 mg/L</i> • Beta-Karotide und Retinol: kein Effekt 	<ul style="list-style-type: none"> • Kombination mit Beta-Karotide und Retinol • Patientenkollektiv: männliche Raucher im Alter 50-69 Jahre • Überlebende: jünger, keine Raucher, schlanker, mehr Sport → Einfluss? • Intervention bestand aus u.a. 50 mg/d Alpha-Tocopherol für 5-8 Jahre in Finnischen Männern 	Stat. sign. HR 0.67 (95 % CI: 0.45-1.00) wenn höchster vs. niedrigster Spiegel Alpha-Tocopherol
	Wirght 2007	1	PCA-Risiko unter Aufnahme Vit. E	<ul style="list-style-type: none"> • Nested prospektive Studie mit 295344 Pat. in AARP Studie, davon in 5 Jahre Follow-up 10241 PCA → Pat. entwickeln weniger PCA, v.a fortgeschrittene aggressive, wenn höchster vs. geringster Konsum Gamma-Tocopherol verglichen (> 18,2 mg/d vs. < 9,7 mg/d) • Kein Effekt für andere Bestandteile Vit. E wie Alpha-Tocopherol 	<ul style="list-style-type: none"> • Fragebogen am Studienanfang mit 124 Produkten über letzten 12 Monaten • Effekt bei Aufnahme Gamma-Tocopherol über Nahrung nicht über Supplement → in Fischöl, Avocado 	Stat. sign. RR 0.68 (95 % CI: 0.56-0.84)

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Fall-Kontroll	Gilbert 2012	1	Wie wird der PSA-Serumspiegel durch zirkulierendes Vitamin C, D und E beeinflusst?	<ul style="list-style-type: none"> • Studie mit 1433 PCA-Fällen und 1433 Kontrollen → keine Assoziation zwischen Serumlevel Vit. C, D und E und Gleason Score, PSA-Spiegel, Risiko 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Interaktionen • Fehlende Angaben zum Patientenkollektiv • Ergebnisse früherer Studien nicht repliziert • Adjustierung erfolgt 	Nicht stat. sign.
	Bidoli 2009	1	Effekt Aufnahme Vit. E auf PCA-Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • Studie mit 1294 PCA-Fällen und 1451 Kontrollen → je höher Aufnahme Vit. E mit Nahrung, desto geringer Risiko • Vergleich höchster vs. niedrigster Konsum 	<ul style="list-style-type: none"> • Effekt bei Aufnahme Vit. E haltiger Nahrungsmittel • Krankenhausbasiert → Patientenkollektiv kamen wegen nichtneoplastischen Ereignissen • Adjustierung: Alter, BMI, Energiezufuhr durch Nahrung • Fragebogen über Ernährung 2 Jahre vor Diagnose 	Stat. sign. Vergleich höchster vs. niedrigster Konsum OR 0.78 (95 % CI: 0.58-0.96)
	Kirsh 2006	1	Einfluss auf Karzinomrisiko durch Aufnahme Vit. E, C und Beta-Karotide	<ul style="list-style-type: none"> • Nested Studie in "Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Trial" mit 29361 Pat. davon 1338 PCA im 8 Jahre Follow-up → Raucher hatten bei Vergleich höchster vs. niedrigster Konsum verringertes PCA-Risiko (höchste Aufnahme > 400 IU/d) 	<ul style="list-style-type: none"> • 56 % der PCA-Fälle nahmen schon vor Erhebung Supplemente • Aufnahme als Supplement und/oder durch die Nahrung • Kombination mit Rauchern → Confound Effekt 	Stat. sign. bei Rauchern RR 0.29 (95 % CI: 0.21-0.68)

5.5.3 Gemüse

In dieser Gruppe wurde vor allem Kohlgemüse, d.h. Brokkoli usw. untersucht. Dem Gemüse Tomate ist eine separate Untergruppe gewidmet. Durch die Datenselektion konnten zwölf klinisch wichtige Arbeiten gefunden werden, wovon sich bis auf eine alle mit der Primärprävention beschäftigten.

Die aktuellste Metaanalyse Liu 2012 diente hierfür als Referenzarbeit, wodurch noch elf weitere dort nicht genannte Studien identifiziert wurden. Dies waren unter anderem zwei Reviews (Key 2011, Chan 2009), drei Kohorten Studien (Richman 2012, Li 2010, Ambosini 2008) und sechs Fall-Kontroll-Studien (Bosetti 2012, Lewis 2009, Aune 2009, Nagata 2007, Sunny 2005, Chen 2005). Davon waren die letzten drei Studien populationsbasiert. Der große Forschungsschwerpunkt, welcher bei der Auswertung der Studien zum Vorschein kam, war die Frage nach dem Risiko an einem PCA zu erkranken bei Gemüsekonsum. Lediglich eine (Richman 2012) von zwölf Studien beschäftigte sich mit der Tertiärprävention.

Die Ergebnisse der einzelnen Studien waren in ihrem Trend sehr homogen. Alle Studien zeigten eine schützende Assoziation zwischen der Aufnahme an Gemüse und dem Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Hierbei war zu beachten, dass fünf der zwölf Studien eine Kombinationsuntersuchung mit der Aufnahme an Obst anstrebten. (Richman 2012, Lewis 2009, Aune 2009, Ambrosini 2008, Sunny 2005) Die Population-basierten Untersuchungen stellten auf Grund des Zusammenspiels mit der regionalen Diät kritische Diskussionsgrundlagen, welche im Abschnitt sechs näher erläutert wurden.

Anhand der Studie Richman 2012 wird nachfolgend im Detail das Gesamtergebnis besprochen.

Diese prospektive Kohortenstudie aus dem Jahr 2012 war die einzige der Gruppe, welche sich die Frage stellte, ob ein erhöhter Konsum an Obst und/ oder Gemüse dazu beiträgt die Rate des Progress zu minimieren. Hierfür wurden 1560 Männern mit einem Tumorstadium ab T3b rekrutiert und über einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 23 Monaten eingeschlossen. Den Patienten wurde ein Ernährungsfragebogen mit 127 verschiedenen Nahrungsmitteln zur Selbstaussfüllung vorgelegt. Anhand dieses wurde der Konsum von Obst und Gemüse in Quartilen bestimmt. Der höchste Konsum stellte sich dabei mit mehr als sechsmaligem und der niedrigste mit weniger als einmaligem Konsum pro Tag heraus. Die Patienten wurden nach Alter, Bildung, BMI, Rauchen und sportlicher Aktivität adjustiert.

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes verzeichneten 134 Männer einen Progress, definiert als Steigerung des PSA Level um 2 ng/ml nach Therapie oder Fernmetastasen.

Die Ergebnisse zeigten eine eindeutig statistische Signifikanz im Hinblick auf den Konsum von Kohlgemüse. Hierbei wurde der höchste mit dem niedrigsten Konsum verglichen. (HR

0.41 (95 % CI: 0,22-0,76) Dabei lag ein 59 % geringeres Risiko für ein Progress vor, wenn Patienten mit der höchsten versus der niedrigsten Aufnahme gegenübergestellt wurden. Auch nach der Adjustierung konnten diese Ergebnisse repliziert werden. Es konnte keine Assoziation zwischen der Aufnahme von verschiedenen Obstsorten und dem Progress des Karzinoms gefunden werden.

Problematisch innerhalb dieser Studie war, dass Patienten mit dem höchsten Konsum von Kohlgemüse, ein erhöhtes Einkommen aufwiesen. Auch bewegten sich diese Männer mehr und waren in ihrem Habitus fitter. Diese Aspekte könnten die Ergebnisse verfälschen. Bei vorliegendem Progress waren die Patienten generell jünger. Der selbstauszufüllende Fragebogen stellt eine weitere Schwachstelle dar, weil dies keine objektive Messung des Gemüse-und/oder Obstkonsums ist. Nichtsdestotrotz war diese Studie mit einer der Ersten, die nach Diagnosestellung eine Untersuchung anstrebte.

Weitere Studien fehlten um dieses Ergebnis hinreichend zu replizieren. Auch gab es keine Untersuchungen über die Art der Zubereitung des Gemüses. Dennoch zeigte sich ein protektiver Trend zwischen der Aufnahme von Kohlgemüse und dem Prostatakarzinom.

Untenstehend wird in der Tabelle die detaillierte Qualitätsbewertung für diese Untergruppe beleuchtet.

Tab. 20: detaillierte Qualitätsbewertung Gemüse

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Metaanalyse	Liu 2012	1	Zusammenfassung des Einfluss auf das PCA-Risiko durch Aufnahme verschiedener Gemüsesorten	<ul style="list-style-type: none"> • Aus 7 Kohorten Studien und 6 Fall-Kontrollen→wenn Gemüse vermehrt konsumiert, dann niedrigeres Risiko • Effekt zeigte sich nur in Fall-Kontroll-Studien • Keine Assoziation in Kohorten 	<ul style="list-style-type: none"> • Sehr alter Erhebungszeitraum→vor 2000 • Keine genauen Angaben zur Menge und Zubereitung des Gemüses • Fokus auf Kreuzblütler 	Stat. sign. RR 0.90 (95 % CI: 0.85-0.96)
Review	Key 2011	1	Zusammenfassung des Einfluss auf das PCA-Risiko durch Aufnahme Obst und Gemüse	<ul style="list-style-type: none"> • Durch einen erhöhten Konsum von Obst und Gemüse, verringertes Karzinomrisiko 	<ul style="list-style-type: none"> • Oberflächliches Studiendesign, mit geringer Zahl an untersuchten Studien (4) • Minireview • Kombination mit anderen Karzinomarten (Brust, Bronchial) 	Nicht stat. sign.
	Chan 2009	1	Zusammenfassung über Karzinomrisiko anhand Aufnahme verschiedener Gemüsesorten	<ul style="list-style-type: none"> • es zeigte sich ein protektiver Einfluss durch den erhöhten Konsum von Tomaten→siehe Untergruppe Tomate 	<ul style="list-style-type: none"> • Kombination mit vielen Gemüsesorten→Tomate, Kohlgemüse, Soja • Evidenz nicht ausreichend, sehr oberflächliches Studiendesign 	Nicht stat. sign.

Typ	Studie	Pvt	Hypothese/Fragestellung	Ergebnis	Klinische Umsetzbarkeit	Statistik
Kohorte	Richman 2012	3	Wie wirkt sich der Konsum von Gemüse und Obst auf das Risiko für einen PCA-Progress aus?	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektive Studie mit 1560 Pat. davon im 23 Monaten Follow-up, 134 Progress→ • Wenn höchster vs. niedrigster Konsum Kohlgemüse verglichen, dann kleineres Risiko für Progress (> 6 x/ d vs. < 1x/ Monat) • Bis zu 59 % niedrigeres Risiko • Keine Assoziation mit Konsum von Obst jeweiliger Art 	<ul style="list-style-type: none"> • Studie im Detail bewertet • Konsum von mehr Gemüse assoziiert mit besserem Einkommen, höherer Bildung→verbessertes Gesundheitsbewusstsein 	<p>Stat. sign. wenn höchster vs. niedrigster Konsum Kohlgemüse HR 0.41 (95 % CI: 0.22-0.76)</p> <p>Trend stat. sign. → fraglich</p>
	Li 2010	1	Einfluss Aufnahme Zitrusfrüchte auf Karzinomrisiko	<ul style="list-style-type: none"> • Nested prospektive in Ohsaki Studie mit 42470 Pat. → • Wenn > 1 mal am Tag Zitrusfrüchte konsumiert, dann kleineres Risiko für Entwicklung Karzinom 	<ul style="list-style-type: none"> • Confound Fehler: Effekt zeigte sich nur bei gleichzeitigem Konsum grüner Tee • Kombination mit anderen Karzinomarten • Populationsbasiert in Japan 	<p>Stat. sign. für Zitrusfrüchte RR 0.63 (95 % CI: 0.41-0.97)</p>
	Ambr-osini 2008	1	Wie beeinflusst Aufnahme von Obst und Gemüse das Karzinomrisiko?	<ul style="list-style-type: none"> • Nested prospektive Kohorte aus Asbest-Trial mit 1985 Pat. über 12,7 Jahre Follow-up, davon 97 PCA-Fälle→ • Trend protektiv, wenn Vergleich höchster vs. niedrigster Konsum Gemüse (> 4 x/Woche) v.a. Brokkoli und Vit. C haltige • Keine Assoziation Obstkonsum und PCA-Risiko 	<ul style="list-style-type: none"> • Patientenkollektiv: Vorerkrankung Asbestose, hohes Alter • Kombination mit Vitamin A und Obst 	<p>Nicht stat. sign.</p> <p>Stat. sign. Trend mit P=0.056</p>

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Fall-Kontroll	Bosetti 2012	1	Wie beeinflusst die Aufnahme von Kohlgemüse das Karzinomrisiko?	<ul style="list-style-type: none"> • Studie mit 1294 PCA-Fällen und 11492 Kontrollen → leicht protektiver Einfluss, wenn > 1 mal/ Woche Kohlgemüse konsumiert • Sign. Risikoreduktion für Brust-, Ösophagus- und Kolorektalkarzinom 	<ul style="list-style-type: none"> • Kombination mit anderen Karzinomarten • Netzwerk aus Fall-Kontroll-Studien aus Italien und Schweiz • Keine genauen Angaben zum Patientenkollektiv mit PCA • Keine Angaben zur Zubereitungsform Kohlgemüse 	CI-Intervall bei Statistik fehlt
	Aune 2009	1	Wie beeinflusst die Aufnahme von Obst und Gemüse das Karzinomrisiko?	<ul style="list-style-type: none"> • Studie mit 3539 Fälle und 2032 Kontrollen, aber keine genauen Angaben zum PCA → • Je mehr Obst und Gemüse konsumiert, desto niedriger Risiko für Entwicklung Karzinom • Assoziation v.a. bei Rauchern und regelmäßig Alkohol konsumieren 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine PCA-spezifische Studie • Keine genauen Angaben zu der Menge und Art Obst und Gemüse • Kombination mit 11 Karzinomarten 	Stat. sign. allgemein OR 0.63 (95 % CI: 0.44-0.92)
	Lewis 2009	1	Wie beeinflusst die Aufnahme von Obst und Gemüse das Karzinomrisiko?	<ul style="list-style-type: none"> • Studie mit 478 PCA-Fällen und 382 Kontrollen → reduziertes Risiko, wenn höchster vs. niedrigster Konsum von Obst und Gemüse verglichen • Risikoerhöhung bei hohem Konsum Kohlenhydrate 	<ul style="list-style-type: none"> • Über Fragebogen (100 Produkte) evaluiert • Patientenkollektiv: afrikanische und kaukasische Männer • Miss-matched von Fällen zu Kontrollen • Adjustierung nach BMI, Alter, Energieaufnahme, Bildung, Raucherverhalten • Menge? Zubereitung? 	Stat. sign. OR 0.51 (95 % CI: 0.35-0.75)

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Fall-Kontroll	Nagata 2007	1	Wie beeinflusst die Aufnahme von Isoflavone das PCA-Risiko?	<ul style="list-style-type: none"> • Studie mit 200 PCA-Fällen und 200 Kontrollen→ • Vergleich höchster vs. niedrigster Konsum (> 90 mg/d vs.< 30,5 mg/d) von Genistein (ein Isoflavone aus Soja), dann geringeres Risiko 	<ul style="list-style-type: none"> • Populationsbasiert aus Japan→japanische Diät • Menge an Genistein in deutscher Kohorte schwer umsetzbar • Andere Isoflavone ohne Effekt 	Stat. sign. Odds 0.42 (95 % CI: 0.24-0.72)
	Chen 2005	1	Wie beeinflusst eine vegetarische Ernährung das Karzinomrisiko?	<ul style="list-style-type: none"> • Studie mit 237 PCA-Fällen und 481 Kontrollen→ • durch vegetarische Ernährung, v.a. vermehrt Soja und Reis→ Risikoreduktion • Assoziation Effekt vor allem bei BMI< 25 kg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> • Populationsbasiert • Assoziation PCA-Risiko mit Einkommen und sozialem Status • Abhängigkeit BMI 	Stat. sign. bei BMI< 25 kg/m ² : OR 0.67 (95 % CI: 0.47-0.94)
	Sunny 2005	1	Wie beeinflusst die Aufnahme von Obst und Gemüse das Karzinomrisiko?	<ul style="list-style-type: none"> • Studie mit 390 PCA-Fälle und 780 Kontrollen→ • Wenn Vergleich Konsum 2-3kg oder > 3 kg/Woche vs. < 2 kg/Woche Obst und Gemüse, dann geringeres PCA-Risiko • Kontrollen hatten erhöhten Konsum Obst und Gemüse als Fälle (58,7 % vs. 52,1 %) für > 3 kg/Woche 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine genauen Angaben welche Obst-und Gemüsesorten • Populationsbasiert aus Indien→indische Diät • Kombination mit reduziertem Fettkonsum 	Stat. sign. bei Konsum 2-3 kg/Woche vs.< 2 kg/Woche OR 0.5 (95 % CI: 0.3-0.8)

5.5.4 Tomaten

Durch die vorausgegangene Datenselektion konnten acht klinisch relevante Arbeiten gefunden werden. Dabei gab es keine orientierende Metaanalyse, anstelle dessen aber ein Review von randomisierten Interventionsstudien (Ilic 2011). Ein weiteres Review von Wie 2012 konnte identifiziert werden, wurde aber auf Grund fehlender Angaben nicht weiter berücksichtigt.

Es ergab sich ein Studienspektrum, welches eine Interventionsstudie Jatoi 2007, zwei prospektive Kohortenstudien (Karpp 2009, Kirsh 2006), drei Fall-Kontroll-Studien (Kristal 2011, Peters 2009, Jian 2005) und die zwei oben genannten Reviews beinhaltet. Die allgemeine Zielsetzung war das Untersuchen des Prostatakarzinomrisikos anhand des Konsums von lycopenehaltigen Tomatenprodukten. Lediglich die Arbeiten von Jatoi 2007 und Ilic 2011 stellten sich die Frage, ob eine Substitution mit Lycopene-Kapseln die PSA-Serumspiegel bei Prostatakarzinompatienten verändern könnte. Eine statistische Signifikanz der Ergebnisse erzielten dabei die Studien Karpp 2009 und Jian 2005. Alle anderen sechs Arbeiten konnten diese Statistik nicht replizieren, was unter anderem auch an der großen Heterogenität zwischen den Studien und deren Studiendesigns lag. Alle Arbeiten zusammengenommen ergaben dennoch einen Trend. Hierbei wurde hervorgehoben, dass der vermehrte Konsum von Tomatenprodukten, wie zum Beispiel Tomatensauce, das Risiko an einem PCA zu erkranken, senkte (Kirsh 2006). Die Substitution mit dem in Tomaten beinhaltenden Stoff Lycopene erschien jedoch statistisch nicht signifikant und bedarf weiterer Studien. Dennoch konnte sich auch hierbei ein leicht schützender Effekt herauskristallisieren. (Jatoi 2007)

Wie schon in anderen Untergruppen problematisch beschrieben, wurde auch in dieser bei der Konzeption der Studien vermehrt auf Kombinationen mit anderen Aspekten der Prävention des Prostatakarzinoms geachtet. So untersuchten die Studien Kristal 2011, Peters 2007 und Jian 2005 auch andere Faktoren wie Karotide. Auf Grund dieses Aspektes war eine Verallgemeinerung der Ergebnisse schwierig.

Eine in China konzipierte Fall-Kontroll Studie aus dem Jahr 2005 hatte das Ziel das Prostatakarzinomrisiko anhand der Aufnahme von Tomaten zu analysieren. Auch andere Karotide aus unterschiedlichsten Obst- und Gemüsesorten wurden dabei untersucht. Dafür wurden 120 Fälle von histologisch gesicherten Prostatakarzinomen eingeschlossen und dazu 274 Kontrollen aus dem gleichen Krankenhaus ohne eine andere Malignomerkrankung mit untersucht.

Die Patienten wurden innerhalb eines persönlichen Interviews nach ihrem Essverhalten des letzten Jahres befragt. Hierbei wurde vor allem auf ausgewählte Obst- und Gemüsesorten Wert gelegt. Des Weiteren gaben die Patienten Familienstand, familiäre Vorbelastung, BMI, Bildungsgrad und Teetrinkverhalten an.

Der höchste Konsum wurde mit größer zweimal pro Tag bezeichnet. Im Gegensatz dazu definierte sich die niedrigste Aufnahme mit kleiner als zweimal im Jahr.

Es ergab sich eine statistische Signifikanz, wenn Patienten mit der höchsten versus der niedrigsten Aufnahme von Tomaten verglichen wurden (Odds 0.18 (95%CI: 0.08-0.41)). Daraus schlussfolgerten die Autoren, dass der Konsum von Tomaten protektiv wirke.

Problematisch war hierbei das mittlere Alter der Patienten von über 70 Jahren und die Kombination mit vielen anderen Gemüse- und Obstsorten anzusehen. Dadurch war nicht eindeutig zu klären, ob Tomatenprodukte allein für dieses Ergebnis verantwortlich waren. Auch sagte diese Studie nichts über den Gehalt von Lycopene aus. Auf Tomatenprodukte, wie Tomatensauce wurde nicht eingegangen. Das Konsumverhalten ein Jahr nach Diagnosestellung sicher durch ein Interview zu hinterfragen, stellte sich problematisch dar. Ob sich eine populationsbasierte Studie aus China auf eine europäische Kohorte übertragen lässt, muss durch weitere Studien diskutiert werden.

Untermauernd dazu zeigte die Studie Kirsh 2006 einen protektive Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Tomatensauce und dem Prostatakarzinomrisiko.

Fraglich war die Aufnahme des in Tomaten als wertvoll erachteten Inhaltsstoff Lycopene als Supplement in einer Menge von zweimal 15 mg pro Tag. Die Studien Ilic 2011 und Jatoi 2007 untersuchten diesen Aspekt. Ein eindeutiges Ergebnis konnten dabei beide Arbeiten nicht zeigen. Vertiefend ließ sich feststellen, dass die Gabe von 15 mg Kapseln zwei Mal am Tag starke Nebenwirkungen und eine verringerte Compliance nach sich zogen. Dieser Gesichtspunkt bedarf somit weiterer Forschung.

Zusammenfassend ergab sich durch die Qualitätsbewertung der einzelnen Studien die Aussage, dass Tomatenprodukte eine Schutzwirkung entfalten könnten. Inwieweit ein Supplement zum Einsatz kommen sollte, blieb ungeklärt. Auch fehlten hinreichende Interventionsstudien, welche Placebo-kontrolliert konzipiert waren. Des Weiteren mangelte es in allen Studien an Angaben zu der Menge der Produkte. Studien wie Karppl 2006 zeigten, dass ein Serumlevel von unter 12 $\mu\text{mol/L}$ ein Prostatakarzinom begünstige. Ein Serumlevel von 16 $\mu\text{mol/L}$ und mehr hatte dagegen einen protektiven Effekt. Dieser Aspekt sollte berücksichtigt werden. Es gab keine genaueren Angaben inwieweit solch ein Serumlevel erreicht worden ist.

Tab. 21: detaillierte Qualitätsbewertung Tomaten

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Metaanalyse	Ilic 2011	1/3	Zusammenfassung des Einfluss Lycopene auf a) PCA-Risiko, b) PSA-Level und c) Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> Nur 3 Studien erfüllten Einschlusskriterien mit 154 Pat. → a) 1 Studie mit bei hohem Konsum Lycopene, geringeres Risiko (Intervention 10 % vs. Kontrollen 30 % PCA-Risiko) b) und c) keine Assoziation 	<ul style="list-style-type: none"> sehr geringe Teilnehmerzahl bei zu wenigen untersuchten Studien Nebenwirkungen in Interventionsstudie mit Lycopene: geringe Übelkeit 2 der 3 Studie waren Interventionsstudien → Problem: Biased Faktor Pat. erhielten in Interventionsstudien 15-30 mg/d Lycopene 	Nicht stat. sign. Zu c) mittlerer Unterschied -0.34 (95 % CI: -2.01-1.32)
Review	Wei 2011	1	Zusammenfassung des Einfluss Lycopene	<ul style="list-style-type: none"> V.a. für aggressive fortgeschrittene PCA geringeres Risiko wenn mehr als 2x / Woche Tomaten/ Tomatenprodukte konsumiert in 2 Studien 2 Studien zeigten verringertes Risiko wenn Vergleich höchster vs. niedrigster Plasmaspiegel Lycopene In Fall-Kontroll-Studien: je mehr Lycopene Aufnahme, desto geringer PCA-Risiko (3 Studien) 	<ul style="list-style-type: none"> Untersuchte Studien sehr alter Erhebungszeitraum, 1 Studie aus dem Jahr 1974 Studien untereinander unschlüssig, meist zu kleine Kohorte, bei zu kurzem Erhebungszeitraum Sehr umfangreiche Untersuchungen, auch populationsbasiert. im asiatischen Raum 	Stat. sign. Studien, welche in der Spalte Ergebnis dargestellt werden

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Intervention	Jatoi 2007	3	Wie wirkt sich die Gabe von Lycopene auf die PSA-Serumspiegel in Pat. mit androgenunabhängigem PCA aus?	<ul style="list-style-type: none"> • Intervention mit 46 Pat. über 3 Monate 15mg Lycopene 2x/d→ kein Effekt auf PSA-Spiegel im Allgemeinen • 1 Patient zeigte eine Reduktion PSA um mehr als 50 % für 3 Monate (von 48 ng/ml auf 16 ng/ml) 	<ul style="list-style-type: none"> • Patientenkollektiv: sehr hohes Alter (Durchschnitt:77 Jahre) • Sehr kurzer Untersuchungszeitraum • Viele NW: Übelkeit, Diarrhöen • Drop-out: 43 Pat. Gründe: Progress, andere Alternativen, keine Angaben • Im Detail ausgewertet 	Nicht stat. sign.
Kohorten	Karppi 2009	1	PCA-Risiko anhand unterschiedlicher Serumlevel von Lycopene	<ul style="list-style-type: none"> • Nested in KIHD Studie mit 55 PCA-Fällen über ein 12,6 Jahre Follow-up→keine Assoziation für PCA • Andere Karzinomformen: wenn höchste vs. niedrigste Konzentration, dann kleineres Risiko 	<ul style="list-style-type: none"> • Kohorte viel zu klein • Kombination mit anderen Karzinomformen • Serumkonzentration mit Karzinom: 0,12 µmol/L ohne Karzinom: 0,16 µmol/L 	Ja für andere Karzinomformen RR 0.55 (95 % CI: 0.34-0.89)
	Kirsh 2006	1	PCA-Risiko im Zusammenhang mit Aufnahme von Tomatenprodukten	<ul style="list-style-type: none"> • Nested in Prostate, lung, colorectal and ovarian screening trial mit 1338 Fällen unter 29361 Untersuchten→ • leicht reduziertes Risiko bei Aufnahme Tomatensauce, wenn mehr als 1x/Woche vs.< 0,5x/Monat • protektiv mit familiärer Vorbelastung 	<ul style="list-style-type: none"> • Serumlevel Lycopene fehlt • Pat. welche erhöhten Konsum Tomate, waren auch sportlich aktiver, mehr Aufnahme von Vit. E, Obst und Gemüse→beeinflussende Faktoren? 	Nicht stat. sign. RR 0.83 (95 % CI: 0.67-1.03)

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Fall-Kontroll	Kristal 2011	1	PCA-Risiko anhand unterschiedlicher Serumlycopenkonzentration	<ul style="list-style-type: none"> • Nested Studie in Prostate prevention Trial mit 1683 Fällen und 1751 Kontrollen → keine Assoziation zwischen hohem Serumspiegel Lycopene und PCA-Risiko • Im Placeboarm: 7 % verringertes Risiko wenn Serumspiegel Lycopene um 10 µg/dl ansteigt 	<ul style="list-style-type: none"> • Nested innerhalb Placebo-kontrollierter Studie mit Finasteride und Vit. E • Ähnlich der Studie Karppi 2009 	Nicht stat. sign.
	Peters 2007	1	PCA-Risiko anhand von vor der Diagnose gestellten Serumspiegeln Lycopene	<ul style="list-style-type: none"> • Nested Studie in prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial → für aggressive fortgeschrittene PCA-Formen leicht erhöhtes Risiko, wenn niedrigste vs. höchste Lycopene Serumkonzentration verglichen (30.5 µg/dl vs. 110.1 µg/dl) • Viel Beta-Karotide assoziiert mit erhöhtem Risiko aggressive Form 	<ul style="list-style-type: none"> • Kombination mit anderen Nährstoffen • Ähnlich der Studien Karppi 2009 und Kristal 2011 • Angaben zum Konsum Tomatenprodukte anhand Fragebogen fehlt 	Nicht stat. sign. Höchste vs. niedrigste → Odds 1.14 (95 % CI: 0.82-1.58)
	Jian 2005	1	PCA-Risiko im Zusammenhang mit Aufnahme unterschiedlicher Tomatenprodukte	<ul style="list-style-type: none"> • Studie mit 130 PCA-Fällen und 274 Kontrollen → wenn höchster vs. niedrigster Konsum, dann verringertes Risiko (> 2 mal Tomatenprodukte/ Tag vs. 0-2 mal Tomatenprodukte/ Jahr) 	<ul style="list-style-type: none"> • Patientenkollektiv: Chinesische Männer → Einfluss der typischen Ernährung? • Tomatenprodukte nicht alleinstehend, andere Gemüse- und Obstsorten auch 	Stat. sign. höchster vs. niedrigster Konsum: Odds 0.18 (95 % CI: 0.08-0.41)

5.5.5 Rauchen

Rauchen ist sowohl in der Prävention als auch während einer Behandlung von verschiedensten Erkrankungen vielseitig diskutiert. Innerhalb dieser Übersichtsarbeit wurde speziell auf das Vermeiden eines Rezidivs durch das Nichtkonsumieren von Zigaretten eingegangen. Durch die Datensuche konnten zwölf relevante Studien erfasst werden, wovon die aktuellste Metaanalyse von Huncharek 2012 als Selektionsparameter galt. Dadurch blieben noch elf weitere, in dieser Arbeit nicht erwähnte, Studien übrig. (neun Kohortenstudien: Warren 2012, Taira 2012, Oh 2012, Ngo 2011, Kenfield 2011, Moreira 2010, Butler 2009, Gong 2008 und zwei Fall Kontroll Studien: Algotar 2011, Weinmann 2010)

Die Aktualität der Studien wies wiederum auf die vielseitigen Diskussionen zum Thema Rauchen hin. Bis auf zwei Studien (Huncharek 2012 und Butler 2009) befassten sich die anderen Arbeiten mit der Frage, ob das Raucherverhalten einen Einfluss auf die Rate an Rezidiven, der Mortalität und des Progress des Prostatakarzinoms hatte. Die anderen beiden Referenzen brachten das Raucherverhalten in Zusammenhang mit dem Risiko, an einem PCA zu erkranken. Fünf der zwölf Studien kombinierten den Konsum von Zigaretten mit dem BMI, wodurch eine klare Abgrenzung der beeinflussenden Faktoren schwierig war. (Taira 2012, Oh 2012, Algotar 2011, Weinman 2010, Moreira 2010)

Zusammenfassend ließ sich eine klar definierte schädliche Wirkung aus den Ergebnissen ablesen. So stimmten alle Studien überein, dass im Vergleich derzeitige Raucher zu Patienten, welche nie in ihrem Leben geraucht hatten, ein wesentlich höheres Risiko aufwiesen an dem Prostatakarzinom zu versterben. Sechs Studien konnten dieses Ergebnis auch mit einer statistischen Signifikanz nachweisen. (Huncharek 2012, Warren 2012, Ngo 2011, Kenfield 2011, Algotar 2011, Gong 2008) Auch war die Menge der gerauchten Packungen pro Jahr ein entscheidender Prognosefaktor. Dahingehend sagten die Studien Huncharek 2012, Ngo 2011, Kenfield 2011, Algotar 2011 und Gong 2008, dass die Zeit umso kürzer bis zum Progress der Erkrankung beziehungsweise bis zum Versterben war, je mehr Packungen pro Jahr geraucht wurden. So war eine Menge von mehr als 30 Packungen pro als negativer prognostischer Faktor anzusehen. Um diese Ergebnisse zu untermauern wird anhand der Studie Kenfield 2011 dieser Sachverhalt näher beleuchtet.

Diese im Jahre 2011 veröffentlichte prospektive Kohortenstudie war eine innerhalb der „Health Professional Study“ konzipierte Arbeit. Hierbei wurden über eine Beobachtungszeit von durchschnittlich 20 Jahren 5366 Patienten nachverfolgt. Das Ziel war es die Rate der Rezidive nach abschließender Behandlung des Prostatakarzinoms und die Mortalitätsrate zu untersuchen. Innerhalb des Erhebungszeitraumes verstarben 524 Männer, 878 Patienten erlitten ein Rezidiv. Das Patientenkollektiv hatte ein Tumorstadium T1 bis T3, wobei Patienten mit Fernmetastasen ausgeschlossen wurden. Das Raucherverhalten wurde anhand eines Fragebogens vor Diagnosestellung erfasst. Dabei

unterschied man Raucher von Nichtrauchern. Bei den Nichtrauchern wurde festgehalten, ob sie jemals Zigaretten konsumiert haben oder wie lange sie dieses nicht mehr auslebten. In der Kategorie Raucher wurde nach Zigaretten pro Tag gefragt und somit auf Packs pro Jahr hochgerechnet. Dabei gab es die Gruppe eins mit weniger als 40 und die Gruppe zwei mit mehr als 40 Packungen pro Jahr. Darüber hinaus erfolgte eine Gruppierung auf Grund des BMI und der Kalorienzufuhr. Auch wurden kardiovaskuläre Nebenerkrankungen erfasst.

Das Ergebnis lieferte eine eindeutige statistische Signifikanz sowohl für die Mortalitätsrate als auch für die Rezidivneigung. So konnte gezeigt werden, dass aktuelle hochfrequente Raucher (> 40 Packyears) schneller und häufiger ein Rezidiv des Prostatakarzinoms bekamen als Patienten, die nie in ihrem Leben geraucht hatten oder seit zehn Jahren nicht mehr rauchten (HR 1.61 (95 % CI: 1.16-2.22)). Dieses Ergebnis spiegelte sich auch bei der Mortalitätsrate wieder (HR 1.82 (95 % CI: 1.03-3.20)).

Generell zeigten rauchende Patienten einen leicht erhöhten BMI und vermehrte kardiovaskuläre Nebenerkrankungen, sodass durch eine Raucherentwöhnung auch sekundäre Endpunkte positiv beeinflusst wurden.

Probleme der Studien stellten die erhöhte Rate an fortgeschrittenen Karzinomformen unter Rauchern dar. Es wurde spekuliert, dass Raucher weniger gesundheitsbewusst lebten und somit das Karzinom später entdeckt wurde. (Kenfield 2011) Auch wurde keine Aussage zur Art des Rauchens innerhalb der Studien getroffen. In allen oben aufgeführten Studien gab es keine Erwähnung des Konsums von Zigarren und Wasserpfeifen. Inwieweit dieses Raucherverhalten einen Einfluss auf das Prostatakarzinom ausübt bleibt ungeklärt.

Auf Grundlage dieser Homogenität der Ergebnisse empfehlen wir allen Patienten, die zurzeit der Diagnosestellung Zigaretten konsumieren, eine sofortige Raucherentwöhnung mit Hilfe eines Raucherentwöhnungsprogrammes durchzuführen.

Tab. 22: detaillierte Qualitätsbewertung Rauchen

Typ	Studie	Pvt	Hypothese/Fragestellung	Ergebnis	Klinische Umsetzbarkeit	Statistik
Metaanalyse	Huncharek 2010	1/3	Zusammenfassung über Raucherverhalten und assoziiertem a) PCA-Risiko b) Mortalitätsrate	<ul style="list-style-type: none"> Aus insgesamt 24 Kohorten-Studien mit 21759 PCA-Fälle→ a) Raucher, die viel am Tag rauchen oder im Jahr, erhöhtes PCA-Risiko b) Vergleich starke Raucher (> 25 Zigaretten/Tag) vs. Nichtraucher→24 % erhöhtes Mortalitätsrisiko 	<ul style="list-style-type: none"> Patientenkollektiv: unterschiedliche Populationen Sehr alter Erhebungszeitraum Stat. Auswertung zeigt Mängel 	Stat. sign. a) RR 1.22 b) RR 1.14 (95 % CI: 1.06-1.19)
	Kohorten	Oh 2012	3	Wie ist das Outcome nach radikaler Prostatektomie oder Progress im Vergleich?	<ul style="list-style-type: none"> Retrospektive Studie mit 11652 Patienten→Raucher mit <i>BMI</i> > 25 <i>kg/m²</i>, schlechteres Outcome Raucher hatten einen im Vergleich zu Nichtrauchern höheren Gleason Score→Aggressivität steigt Keine Assoziation, wenn alle Pat. 	<ul style="list-style-type: none"> Kombination mit u.a. <i>BMI</i>→kein spezieller Fokus auf das Raucherverhalten <i>BMI</i> als Confound-Faktor Patientenkollektiv: keine genauen Angaben Präoperativ betrachtet
Taira 2012		3	Ist das Raucherverhalten ein diagnostischer Prädiktor für das Outcome?	<ul style="list-style-type: none"> Prospektive Studie mit 2057 Pat. nach Brachytherapie im 7,5 Jahren Follow-up→keine Assoziation im Vergleich Raucher vs. Nichtraucher Trend bei jüngeren Patienten→schlechteres Outcome bei Rauchern Raucher mehr Perineuralinvasion 	<ul style="list-style-type: none"> Raucher waren jünger, geringerer <i>BMI</i>, kleineres Prostatavolumen→Konträr zu OH 2012 Höhere PSA-Spiegel 	Nicht stat. sign. P < 0.001

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Kohorten	Warren 2012	3	Wie ist die Mortalitätsrate, wenn Patienten bei Diagnosestellung rauchen?	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektive Studie mit 5185 Pat. im mindestens 12 Jahre Follow-up→ • wenn Vergleich Raucher vs. Pat. niemals geraucht, hatten Raucher bei Diagnosestellung später höhere Mortalitätsraten 	<ul style="list-style-type: none"> • Kombination mit anderen Karzinomen • Drop-out: 3 % • Untersuchung bezieht sich nicht auf weiteres Rauchen nach Diagnose • Patientenkollektiv: sehr alter Erhebungszeitraum 1982-1998 • Fragebogen über Raucherverhalten 	Stat. sign. wenn Raucher vs. Nichtraucher HR 2.70-2.83
	Algotar 2011	3	Wie ist die Progressrate anhand des PSA-Serumspiegels bei u.a. Rauchern vs. Nichtrauchern?	<ul style="list-style-type: none"> • Longitudinale Studie mit 140 PCA-Pat→Vielraucher (> 30 Packyears) stärkeren Anstieg PSA als Nichtraucher • Keine Assoziation zwischen Fettleibigkeit und PSA-Anstieg 	<ul style="list-style-type: none"> • Kombination Raucherverhalten und BMI • Progress Def.: PSA-Serumspiegel-Anstieg • Rauchen als Indikator für Progress/ PSA-Anstieg • Patientenkollektiv: Kohorte aus „Active Surveillance Trial“ (Placebo-kontrollierte Intervention) 	Stat. sign. bei Vielrauchern vs. Nichtrauchern P=0.4

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Kohorten	Kenfield 2011	3	a) Mortalität und b) Rezidivrate unter Rauchern	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektive Studie mit 5366 Pat. über 20 Jahre Follow-up, davon 524 Todesfälle und 878 Rezidive→ • a) Raucher erhöhtes Mortalitätsrisiko (HR 1.38) • b) Raucher erhöhtes Risiko für Rezidiv (HR 1.61) • c) Je mehr Packyears desto höher Mortalität (Vergleich Raucher > 40 Packyears vs. Nichtraucher) HR 1.82 	<ul style="list-style-type: none"> • Raucherverhalten bei Diagnosestellung erfasst→keine Aussage über Raucherverhalten während Follow-up • Wenn 10 Jahre nicht geraucht, hatten Pat. gleiches Risiko wie Nichtraucher • Studie im Detail ausgewertet 	Stat. sign. a) HR 1.38 (95 % CI: 0.94-2.03) b) HR 1.61 (95 % CI: 1.16-2.22) c) HR 1.82 (95 % CI: 1.03-3.20)
	Ngo 2011	3	Outcome nach radikaler Prostatektomie→LK-Metastasen, Rezidiv, Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektive Studie mit 630 Pat. davon 321 Raucher und 309 Nichtraucher im 71 Monate Follow-up→ • Raucher haben im Vergleich zu Nichtrauchern aggressive fortgeschrittene PCA • Geringe Assoziation Mortalität, wenn > 20 Packyears vs.< 20 Packyears • Pro Jahr gerauchte Packungen, erhöht 1 % Rezidivneigung 	<ul style="list-style-type: none"> • Ähnlich der Studie Oh 2012 • Fragebogen zur Selbstaussfüllung • Patientenkollektiv: Pat. vor OP, im Alter zwischen 58,1-67,4 Jahre • Keine Angaben zu Ernährung, BMI 	Stat. sign. P=0.004

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Kohorten	Mor-eira 2010	3	Beeinflusst das Raucherverhalten die Zeit bis zum Rezidiv?	<ul style="list-style-type: none"> • Kohorte innerhalb SEARCH-Studie mit 1267 Pat. davon 408 Raucher und 859 Nichtraucher im 37 Monate Follow-up→ • Keine Assoziation, nach Adjustierung BMI→ • Raucher mit höherem BMI vermehrt Rezidive 	<ul style="list-style-type: none"> • Patientenkollektiv: Raucher jünger, hatten aggressivere Formen, erhöhte PSA-Spiegel • Nach Adjustierung, v.a. mit BMI→ unbrauchbar 	Stat. sign. nach Adjustierung BMI HR 1.37 (95 % CI: 1.09-2.08) P=0.008
	But-ler 2009	1	Einfluss Raucherverhalten auf PCA-Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektive Studie mit 27293 Männern, davon 250 PCA-Fälle in 20 Jahre Follow-up→ • 36,4 % Raucher vs. 42,2 % Nichtraucher • Keine Assoziation zwischen Beginn des Rauchens, Anzahl Zigaretten/Tag • gegebenenfalls leichte Risikoerhöhung, wenn Raucher vs. Nichtraucher verglichen 	<ul style="list-style-type: none"> • Kohorte aus Singapur→Einfluss Ernährung nicht geklärt • Adjustierung nach BMI, Ausbildung, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität 	Nicht stat. sign.

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Kohorten	Gong 2008		Einfluss Raucherverhalten auf Mortalitätsrate	<ul style="list-style-type: none"> • 752 Pat. aus Fall-Kontroll Studie mit 10 Jahre Follow-up→ • Raucher bei Diagnosestellung erhöhte Mortalitätsrate als Nichtraucher (HR 2.66) bei für Männer jünger 65 Jahre • Je mehr Packyears, desto höher Mortalitätsrisiko • vermehrt kardiovaskuläre Todesfälle unter Rauchern 	<ul style="list-style-type: none"> • Adjustiert nach BMI, Energieaufnahme, Gleason Score, familiäre Vorbelastung • Alter Pat. zwischen 40-64 Jahre • Drop-out: 11 % • Patientenkollektiv: kaukasische und afrikanische Männer lebend in Amerika 	Stat. sign. Vergleich Raucher vs. Nichtraucher HR 2.66 (95 % CI: 1.10-6.43)
Fall-Kontroll	Weinmann 2010	3	Einfluss Raucherverhalten, BMI und Vorerkrankung auf Mortalitätsrate	<ul style="list-style-type: none"> • Studie mit 768 PCA-Fällen und 929 Kontrollen (randomisiert)→ • Raucher sterben eher am PCA als Nichtraucher • Keine Assoziation zwischen BMI und Mortalität 	<ul style="list-style-type: none"> • Auch Untersuchung über BMI und vor PCA Erkrankungen, wie Diabetes 	Nicht stat. sign. Odds 1.5 (95 % CI: 1.1-2.0)

5.5.6 Rotes Fleisch

Inhaltlich wurde in dieser Gruppe sowohl der Gesamtkonsum roten Fleisches sowie die Zubereitung dessen besprochen. Durch die Suchabfragen konnten elf Studien gefunden werden, wobei die Arbeit von Alexander 2010 als Referenzmetaanalyse diente. Somit blieben zehn dort nicht erwähnte Arbeiten für die weitere Qualitätsbeurteilung übrig. Dabei verteilten sich diese auf vier prospektive Kohortenstudien (Wilson 2012, Wright 2011, Major 2011, Ricman 2010) und sechs Fall-Kontroll-Studien (Joshi 2012, Figg 2012, De Stefani 2010, John 2011, Hu 2011, Punnen 2011).

Bei der Auswertung der Studien fiel auf, dass sich bis auf die Arbeit Richman 2010 alle anderen Untersuchungen auf die Frage nach dem Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken bei unterschiedlichsten Fleischkonsum bezogen. Lediglich Richman 2010 hatte das Ziel, die Rate des Progresses anhand der Aufnahme von rotem Fleisch zu erklären. Nichtsdestotrotz lieferten die Ergebnisse der Studien über die Primärprävention wichtige Hinweise für das Martin-Lifestyle Interventionsprogramm. In allen Arbeiten wurde nicht nur auf die Menge des aufgenommenen roten Fleisches geachtet, sondern speziell auch auf dessen Zubereitung. Des Weiteren untersuchte die Studie Wright 2011 auch das Prostatakarzinomrisiko anhand der Aufnahme tierischer Fettsäuren. Die nachfolgende Tabelle 23 zeigt die detaillierte Qualitätsbewertung dieser Untergruppe.

Im Allgemeinen lässt sich durch die Zusammenfassung aller Ergebnisse ein schädlicher Trend deklarieren. So waren sich die Arbeiten in ihrer Schlussfolgerung einig, dass das Braten von rotem Fleisch bei extrem hohen Temperaturen ein erhöhtes Risiko darstellte. Im Vordergrund bei dieser Betrachtung stand dabei Rindfleisch, welches auf einem Grill zubereitet und dabei gut durchgebraten wurde. Diese Ergebnisse konnten durch sieben von elf Studien mit einer statistischen Signifikanz belegt werden. (Wilson 2012, Figg 2012, Wright 2011, Major 2011, John 2011, Hu 2011, Punnen 2011) Um diesen Effekt noch einmal näher zu beleuchten, wird die Studie Major 2011 im Detail besprochen.

Diese im Jahre 2011 veröffentlichte prospektive Kohortenstudie untersuchte anhand einer aus der Afro-Amerikanischen Population herausgegriffenen Kohorte das Risiko, durch die Aufnahme und unterschiedliche Zubereitung von rotem Fleisch an einem PCA zu erkranken. Rotes Fleisch wurde dabei hauptsächlich als Rind- und Schweinefleisch bezeichnet. Weißes Fleisch beinhaltete Huhn, Fisch und Truthahn. 7949 Männer wurden über einen Beobachtungszeitraum von durchschnittlich zehn Jahren untersucht, wovon 1089 Patienten an einem Prostatakarzinom erkrankten. Ausgeschlossen wurden Patienten, welche andere Malignomerkrankungen aufwiesen oder diejenigen, welche eine extrem hohe Kalorienaufnahme zeigten.

Den Patienten legte man einen validierten Fragebogen mit 124 verschiedenen Nahrungsmitteln zur Selbstaussfüllung vor. Soziale Aspekte, wie die sportliche Aktivität, BMI und Bildungsstand wurden ebenfalls erfasst. Des Weiteren bekamen Patienten,

welche innerhalb von sechs Monaten kein PCA entwickelten, einen weiteren Fragebogen über die Zubereitungsweise des Fleisches zugesandt. Die Menge wurde in g/ 1000kcal angegeben.

Durch die Auswertung konnte eine statistische Signifikanz gezeigt werden. So hatten Afro-Amerikanische Männer ein um 20 % höheres Risiko ein Prostatakarzinom zu entwickeln, wenn sie einem erhöhten Konsum von stark durchgebratenem, rotem Fleisch frönten. (HR 1.22 (95 % CI: 1.03-1.44) P=0.004) Dabei wurde der höchste mit dem niedrigsten Konsum innerhalb der Kohorte verglichen. Dies galt auch für die Entwicklung fortgeschrittener Karzinomformen. Dieses Ergebnis konnte die Studie John 2011 replizieren.

Problematisch an der betrachteten Studie war eine Verallgemeinerung der Ergebnisse. Durch die begrenzte Population afro-amerikanischer Männer war es nicht deutlich zu unterscheiden, welcher Faktor welche Rolle spielte. Dadurch das andere spätere Studien aus dieser Untergruppe die Ergebnisse replizieren konnten, konnte die Arbeit von Major 2011 als wegweisend angesehen werden.

Die Studie Joshi 2012 bezeichnete den Konsum von 3,6 g/ 1000 kcal als einen Risikofaktor mit steigender Inzidenz. Kontrollen aus dieser Untersuchung wiesen nur eine Aufnahme von 1,6g/ 1000 kcal rotem Fleisches auf. Dieses Ergebnis war nicht statistisch signifikant.

Die Arbeit von Wilson 2012 versuchte Gründe für den oben genannten Zusammenhang zu finden. So gab er an, dass eine erhöhte Aufnahme des bei hohen Temperaturen entstehenden Acrylamids im Fleisch für die negative Assoziation verantwortlich sei (mehr als 40,1 µg/d). Diese Ergebnisse bedürfen zukünftig einer näheren Untersuchung. Dennoch zeigten alle Untersuchungen einen homogenen Trend, wodurch eine Empfehlung für das Martini-Lifestyle Programm ableitbar war.

Patienten sollten weniger rotes Fleisch konsumieren und darauf achten, dieses nicht bei zu hohen Temperaturen zu garen. Auch sei der Verzehr von medium durchgebratenem Fleisch empfehlenswerter.

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Review	Alexander 2010	1	Zusammenfassung über Einfluss Fleischkonsum auf Karzinomrisiko	<ul style="list-style-type: none"> • Aus 15 prospektiven Kohorten Studie über Fleisch und 11 prospektiven Kohorten Studien über die Zubereitungsformen→ • Kein Effekt zwischen Aufnahme rotem Fleisch und PCA-Risiko (Vergleich höchster vs. niedrigster Konsum) • Keine Dosis-Antwort-Beziehung (je 100 g) • Kein Effekt zwischen der Verarbeitungsform (gebraten) und PCA-Risiko 	<ul style="list-style-type: none"> • Biased-Faktor und Confounding in Studien • Geringe Anzahl an Studien mit fehlenden Angaben zum Patientenkollektiv • Heterogenität unter den Studien • Def. rotes Fleisch: Rind, Lamm, Schwein, Wild 	Nicht stat. sign.
Kohorten	Willson 2012	1/3	Wie beeinflusst die Aufnahme von Acrylamid das PCA-Risiko und die Mortalität?	<ul style="list-style-type: none"> • Nested prospektive Kohorte in "Health Professional Study" mit 47896 Pat., davon 5025 PCA und davon 642 Todesfälle im 20 Jahre Follow-up→ • Pat. höchster vs. niedrigster Konsum, dann erhöhtes PCA-Risiko (40,1 µg/d vs. 10,5 µg/d) • Keine Assoziation zwischen Konsum und Mortalität 	<ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme Acrylamid durch frittiertem und/oder zu heiß gebratenem Essen • Kein direkter Nachweis vom Effekt von Fleisch, aber dessen Zubereitungsform 	Stat. sign. Bei höchster vs. niedrigster Konsum RR 1.02 (95 % CI: 0.92-1.13)

Tab. 23: detaillierte Qualitätsbewertung rotes Fleisch

Typ	Studie	Pvt	Hypothese/Fragestellung	Ergebnis	Klinische Umsetzbarkeit	Statistik
Kohorten	Major 2011	1	Wie beeinflusst der Konsum von rotem Fleisch das PCA-Risiko?	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektive Studie mit 7949 Pat., davon 1089 PCA-Fälle über 10 Jahre Follow-up→ • Wenn Vergleich höchster vs. niedrigster Konsum, dann erhöhtes PCA-Risiko • V.a. für rotes Fleisch bei hohen Temperaturen durchgebraten→20 % erhöhtes PCA-Risiko • Keine Assoziation mit Gleason Score PCA 	<ul style="list-style-type: none"> • Studie im Detail ausgewertet • Populationsbasiert mit afro-amerikanischen Patientenkollektiv 	Stat. sign. Bei höchster vs. niedrigster Konsum HR 1.18 (95 % CI: 1.00-1.38)
	Wright 2011	1	Wie beeinflusst die Aufnahme tierischer Fettsäuren aus Fleisch und Milch das PCA-Risiko?	<ul style="list-style-type: none"> • Nested prospektive Studie in „Alphatocopherol Prevention Study“ mit 27111 Pat., davon 1929 PCA (mit 438 fortgeschrittenes Stadium)→ • Erhöhter Konsum von rotem Fleisch und Butter, erhöht Risiko für fortgeschrittene PCA • Niedrigster Konsum tierische Fettsäuren: 61 mg/d vs. höchster 199 mg/d 	<ul style="list-style-type: none"> • Kombination mit vielen verschiedenen Nahrungsmitteln→Fragebogen am Studienanfang • Augenmerk auf Milchprodukte→Siehe Untergruppe Milch • Zubereitung Fleisch: keine genauen Aussagen und Schlussfolgerungen 	Stat. sign. höchster vs. niedrigster Konsum RR 1.42 (95 % CI: 1.09-1.89)

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Kohorten	Richman 2010	3	Wie beeinflusst der Fleischkonsum die Rate für ein PCA-Progress?	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektive Studie mit 1294 Pat. in Remission, davon 127 im 1 Jahr Follow-up ein Progress→ • Keine Assoziation zwischen postdiagnostischem Fleischkonsum und Progress • Erhöhte Progressraten bei hohem Konsum Eier 	<ul style="list-style-type: none"> • Def. Progress: Metastasen, PSA-Erhöhung, Tod • Postdiagnostischer Fleischkonsum per Fragebogen • Kombination mit Fisch • Follow-up sehr kurz • Progress war assoziiert mit höherem BMI, schlechterem Lebensstil, weniger Sport • Mengenangaben und Zubereitungsform fehlt 	Stat. sign. für Eikonsum HR 2.02 (95 % CI: 1.10-3.72)
	Fall-Kontroll	De Stefani 2012	1	Karzinomrisiko anhand verschiedener Fleischsorten und Zubereitungsformen	<ul style="list-style-type: none"> • Studie mit 3528 Fällen und 2532 Kontrollen→ hoher Konsum gepökeltes Fleisch, erhöht PCA-Risiko • Hoher Konsum gebratenem Fleisch, erhöht PCA-Risiko 	<ul style="list-style-type: none"> • Kombination mit anderen Karzinomarten→keine genauen Fallangaben PCA • Keine Angaben zu der Menge und Art des Fleisches eruierbar • Statistik nicht schlüssig auswertbar
Figg 2012		1	Wie beeinflusst die Zubereitung und der Konsum von rotem Fleisch das PCA-Risiko?	<ul style="list-style-type: none"> • Studie mit 982 Fällen→je höher Konsum rotem Fleisch, v.a. Rind, desto höher PCA-Risiko • Hoher Konsum scharf gebratenem, rotem Fleisch, erhöhtes Risiko für aggressive Formen • Medium Gebratenes→kein erhöhtes PCA-Risiko 	<ul style="list-style-type: none"> • Fehlende Angaben zur Menge • Ergebnisse kongruent mit prospektiven Studien 	Stat. sign. für Rindfleisch: OR 2.30 (95 % CI: 1.39-2.81)

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Fall-Kontroll	Joshi 2012	1	Wie beeinflusst der Konsum und die Zubereitung von rotem Fleisch das PCA-Risiko?	<ul style="list-style-type: none"> • Studie mit 1140 fortgeschrittene PCA-Fällen, 717 lokal-begrenzten Fällen und 1096 Kontrollen→ • Erhöhtes Risiko, wenn vermehrter Konsum rotem Fleisch (höchster vs. niedrigster Konsum) • wenn Fleisch stark und lange erhitzt/ gebraten bei hohen Temperaturen • Keine Assoziation zwischen Gesamtkonsum und PCA-Risiko • Fälle aßen 3,6 g/1000 kcal Fleisch • Kontrollen aßen 1,6 g/1000 kcal Fleisch 	<ul style="list-style-type: none"> • Pat. erhielten Fotos um Grad des Erhitzen einzuschätzen • 4 Kategorien für Konsumhäufigkeit: 1 never, 2 low, 3medium, 4 high • Def. roten Fleisch: Rind, Lamm, Wild 	Nicht stat. sign. P=0.026
	Hu 2011	1	Wie beeinflusst ein hoher Konsum verarbeitetes rotes Fleisch und Extrasalz das PCA-Risiko?	<ul style="list-style-type: none"> • Studie mit 19732 Karzinomfällen und 5039 Kontrollen, mit 1799 PCA→ • Erhöhtes PCA-Risiko, wenn höchster vs. niedrigster Konsum rotem zubereiteten Fleisch verglichen • Keine Assoziation zwischen vermehrt gesalzenem Fleisch und PCA-Risiko 	<ul style="list-style-type: none"> • Kombination mit anderen Karzinomarten • Kombination mit Fischkonsum→nicht PCA-spezifisch • Fehlende Angaben über Patientenkollektiv 	Stat. sign. OR 1.4

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Fall-Kontroll	John 2011	1	Wie beeinflusst der Konsum und die Zubereitungsform von rotem Fleisch das PCA-Risiko?	<ul style="list-style-type: none"> • Studie mit 527 Kontrollen und 531 fortgeschrittenen PCA-Fällen und 195 lokal-begrenzten → • a) Erhöhter Konsum Hamburger, erhöht PCA-Risiko, für fortgeschrittene PCA • b) hoher Konsum gerilltes rotes Fleisch, erhöht PCA-Risiko • c) hoher Konsum durchgebratenes rotes Fleisch, erhöht PCA-Risiko • d) keine Assoziation zwischen Konsum weißem Fleisch und dessen Zubereitung und PCA-Risiko • erhöhtes PCA-Risiko durch vermehrte Aufnahme gesättigte FS 	<ul style="list-style-type: none"> • Def. weißes Fleisch: Geflügel, Schwein • Rotes Fleisch: Rind, Lamm, Wild • Zubereitungsformen anhand Garstufe: English, medium, durch • Immer Vergleich höchster vs. niedrigster Konsum • Adjustiert nach BMI, Alter, Bildung, Alkoholkonsum, Obstkonsum • Keine genaue Aufschlüsselung der Mengen 	Stat. sign. für a) OR 1.79 (95 % CI: 1.04-2.36) b) OR 1.63 (95 % CI: 0.99-2.68) c) OR 1.52 (95 % CI: 0.93-2.46)
	Pun- nen 2011	1	Wie beeinflusst der Konsum von Fleisch und dessen Zubereitung das Grading des PCA?	<ul style="list-style-type: none"> • Studie mit 512 Kontrollen und 470 PCA-Fällen → Pat. mit aggressivem PCA gaben hohen Konsum von rotem Fleisch an • vermehrt aggressive Formen wenn Fleisch stark erhitzt • Keine Assoziation zwischen medium gebraten und Grading 	<ul style="list-style-type: none"> • Fragebogen über Konsum und Zubereitungsweise rotes Fleisch • Def. Fleischkonsum: Gepökelt, Gegrilltes, Fleisch für Barbecues • Adjustierung nach Alter, BMI, Raucher, Bildung, BMI • Def. rotes Fleisch: Rind, Schwein, Lamm, Schinken • Häufigkeit: 1 kein -4 höchster 	Stat. sign. Vergleich kein vs. höchster Konsum OR 2.30 (95 % CI: 1.39-3.81) P=0.002

5.5.7 Milchprodukte

Innerhalb dieser Gruppe wurde sowohl die Aufnahme von Milch und deren Produkten als auch die damit verbundene Zufuhr von Kalzium besprochen. Durch die oben genannte Datenselektion konnten zwölf Studien gefunden werden, wobei die Metaanalyse Huncharek 2008 als Referenzarbeit diente. Die anderen dort nicht Erwähnung findenden Arbeiten verteilten sich auf sechs Kohortenstudien (Torfadotti 2012, Richman 2012, Pettersson 2012, Kurahshi 2008, Park 2007, Zhang 2007), 4 Fall-Kontroll-Studien (Deneo 2012, Raimondi 2012, Kesse 2006, Gallus 2006) und einer randomisierten Interventionsstudie (Baron 2005).

Vier der zwölf Studien befassten sich mit der Tertiärprävention des Prostatakarzinoms (Torfadotti 2012, Richman 2012, Pettersson 2012, Park 2007). Die restlichen Arbeiten versuchten zu klären, ob eine erhöhte Aufnahme von Milch/ Milchprodukten und/oder Kalzium zu einem erhöhten Risiko für die Entstehung des Prostatakarzinoms beiträgt. Fünf der zwölf Studien befassten sich dabei allein mit der Aufnahme von Milch und deren Produkten. (Torfadotti 2012, Pettersson 2012, Deneo 2012, Raimondi 2010, Zhang 2005)

Im Allgemeinen ließ sich in allen Arbeiten eine schädliche Wirkung herausstellen. So wurde postuliert, dass die erhöhte Aufnahme von Milch und deren Produkte sowie die damit verbundene Zufuhr von Kalzium zu einem erhöhten Risiko an einem PCA zu erkranken führte. Diese Assoziation konnten nur teilweise in den Studien im Bezug auf das Mortalitätsrisiko gezeigt werden. Lediglich die Arbeit Pettersson 2012, welche im Anschluss detailliert beschrieben wird, stellte einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Konsum von Milch/ Milchprodukten vor Diagnosestellung und einer gesteigerten Mortalitätsrate unter den Teilnehmern dar. Die Arbeit Kesse 2006 zeigte, dass der erhöhte Konsum von Kalzium aus Milch und Milchprodukten zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der Inzidenz führte. So evaluierte der Autor, dass die Aufnahme von mehr als 725 mg pro Tag schädlich sei. Dieser Effekt konnte die Studie Park 2007 auch herausstellen und darüber hinaus auf die Mortalitätsrate anwenden.

Die Studie Baron 2005 hingegen fand einen signifikanten protektiven Effekt bei der Gabe eines Kalzium-Supplements. Dabei hielt dieser Effekt für die ersten sechs Jahre des Follow-up an, bei der längeren Betrachtung verschwand er aber. Die Patienten erhielten 3 g Kalziumkarbonat pro Tag über durchschnittlich zwölf Jahre. Auf Grund dessen, dass diese Studie ein Nebenarm des „Colorectal Prevention Trial“ war und keine weitere Arbeit diese Ergebnisse replizierte, musste davon ausgegangen werden, dass es sich hierbei um Einzeldarstellungen handelte. Weitere Projekte könnten den oben genannten konträren Sachverhalt abschließend klären.

Eine statistische Signifikanz wiesen acht von zwölf Studien auf. (Richman 2012, Pettersson 2012, Deneo 2012, Raimondi 2010, Kurahashi 2008, Kesse 2006, Zhang 2006, Baron 2005)

Wie oben erwähnt, wird nun die Studie Pettersson 2012 im Detail besprochen.

Diese prospektive Kohortenstudie, welche eine Gesamtzahl von 3918 Patienten über zwei Jahre begleitete, hatte das Ziel die Mortalitäts- und Metastasierungsrate anhand des Milch- und Kalziumkonsums zu messen. Innerhalb der Beobachtungszeit verstarben 229 der untersuchten Männer, 69 entwickelten Metastasen. Der Autor fand heraus, dass die Milchaufnahme und deren Produkte nach Diagnose keine Rolle für die Rate der Mortalität und Metastasierung spielte. Dennoch konnte mit einer statistischen Signifikanz gezeigt werden, dass Patienten, welche vor Diagnosestellung viel Milch und deren Produkte zu sich nahmen, ein erhöhtes Risiko aufwiesen im Gegensatz zu Männern, welche am wenigsten solche Nahrungsmittel verzehrten. (HR 2.15 (95 % CI: 1.28-3.60)) Es wurde die Häufigkeit des Milch und Produktkonsums in fünf Kategorien eingeteilt, wobei die niedrigste Aufnahme definiert wurde mit null bis dreimal pro Monat, die Höchste mit größer viermal pro Tag. Die Daten wurden mittels eines Fragebogens erhoben. Eine Adjustierung erfolgte anhand des BMI, Alter, Raucherverhalten, Tomatenproduktaufnahme und den Therapieformen.

Unklar war, welche Menge die Patienten von Milch und Milchprodukten zu sich nahmen. Der Autor sprach von „Servings“, dennoch war die Mengenangabe nicht klar definiert. Problematisch war weiterhin die sehr kurze Beobachtungszeit von zwei Jahren, sodass genauere Aussagen schwierig waren. Außerdem fehlten Angaben zu der vorherigen Lebensweise wie dem Alkoholkonsum oder das Sportverhalten.

Dennoch ließ sich feststellen, dass ein erhöhter Konsum von Milch und Milchprodukten und die damit verbundenen Aufnahme von Kalzium zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko führte. Eine Verallgemeinerung dieser Gruppe gestaltete sich schwierig. Viele der Studien wiesen erhebliche Probleme auf. So wurden zwei Arbeiten in Ländern konzipiert, in welchen die Inzidenz generell geringer ist. (Kurahashi 2008, Zhang 2005) Nichtsdestotrotz waren die Ergebnisse der Primärprävention in sich stimmig und somit sollte eine Reduktion der Aufnahme von Milch und dessen Produkte angestrebt werden.

Die untenstehende Tabelle veranschaulicht im Detail die Qualitätsbewertung dieser Untergruppe.

Tab. 24: detaillierte Qualitätsbewertung Milchprodukte

Typ	Studie	Pvt	Hypothese/Fragestellung	Ergebnis	Klinische Umsetzbarkeit	Statistik
Metaanalyse	Hun- cha- rek 2008	1	Zusammenfassung über den Effekt von Milch, Kalzium und Vit. D auf das PCA-Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • Aus 45 Studien, mit 21 Kohorten und 24 Fall-Kontroll-Studien mit 26769 Fällen→ • Keine Assoziation zwischen Aufnahme a)Milch, b)Kalzium, c)Vit. D und dem PCA-Risiko 	<ul style="list-style-type: none"> • Sehr heterogen mit vielen untersuchten Aspekten • Keine genauen Angaben zum Grading PCA • Studien über Vit. D nicht kongruent zu Untergruppe Vit. D 	Nicht stat. sign. a) RR 1.06 (95 % CI: 0.91-1.22) b) RR 1.04 (95 % CI: 0.90-1.15) c) RR 1.16 (95 % CI: 0.98-1.38)
Intervention	Baron 2005	1	Wie beeinflusst die Aufnahme von Kalziumkarbonat das PCA-Risiko?	<ul style="list-style-type: none"> • Nested randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie in „Colorectal Prevention Trial“ mit 672 Pat. über 12Jahre Follow-up→33 PCA-Fälle Interventionsarm zu 37 PCA-Fälle Placeboarm • Keine Assoziation zwischen am Anfang der Studie Kalziumspiegel und PCA-Risiko • Keine Assoziation zwischen Aufnahme Supplement von 3 g Kalziumkarbonat/ d und PCA-Risiko • <i>In den ersten 6 Jahre nach Follow-up, weniger Fälle im Interventionsarm</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Pat. erhielten tgl. 1200 mg Kalzium als 3 g Kalziumkarbonat am Tag • Untersuchungen: zu Beginn und nach 4 Jahren Serumspiegel Vit. D, Kalzium und PSA 	Stat. sign. für die ersten 6 Jahre Ratio 0.52 (95 % CI: 0.28-0.98) Nein für komplette Erhebungszeit Odds 0.83 (95 % CI: 0.52-1.32)

Typ	Studie	Pvt	Hypothese/Fragestellung	Ergebnis	Klinische Umsetzbarkeit	Statistik
Kohorten	Petter-sson 2012	3	Einfluss von Aufnahme Milch und Kalzium auf die Mortalitätsrate und die Metastasierungsrate	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektive Studie zwischen 1986-2006 mit 3918 Fällen, davon im 2 Jahres Follow-up 229 verstorben und 69 Metastasen→ • Milchaufnahme nach Diagnosestellung, keinen Einfluss • a) Vergleich höchste Milchaufnahme im Leben, Pat-erhöhtes Risiko für Metastasen • b) Geringes Mortalitätsrisiko für Pat. die geringsten Konsum Milch im Leben • Magermilch protektiv 	<ul style="list-style-type: none"> • Studie im Detail ausgewertet • Sehr kurzes Follow-up • Milchaufnahme kategorisiert: <ul style="list-style-type: none"> a) 0-3x/Monate b) > 3x/Monat-4x/Woche c) > 4x/Woche • Milchprodukte: <ul style="list-style-type: none"> a) > 4x/Woche-1x/d b) > 1x/d • Adjustierung: BMI, Alter 	Stat. sign. a) HR 2.15 (95 % CI: 1.28-3.60) b) HR 0.62 (95 % CI: 0.40-0.95)
	Richman 2012	1	Wie beeinflusst die Aufnahme Cholin das Risiko und die Mortalität?	<ul style="list-style-type: none"> • Nested prospektive Studie in „Health Professional Trial“ mit 47896 Pat., davon 4282 PCA mit im 22 Jahre Follow-up 695 Todesfälle→ • Höchster vs. niedrigster Konsum Choline, 70 % erhöhtes Risiko • Keine Assoziation zwischen Aufnahme Choline nach Diagnosestellung und Mortalität 	<ul style="list-style-type: none"> • Choline-Aufnahme aus Eiern, Milch und Fleisch • Genaue Angaben zu der Menge fehlen • Keine weiteren Angaben zum Patientenkollektiv 	Keine genauen Angaben
	Torfadotti 2012	3	Wie beeinflusst der Milchkonsum in der Jugend das PCA-Risiko?	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektive Studie mit 8894 Pat→hoher Milchkonsum Jugend, aggressiveren PCA (2-3fach RR) 	<ul style="list-style-type: none"> • irrelevant • Patientenkollektiv 1900-1930→Einfluss anderer Faktor 	Keine genauen Angaben

Typ	Studie	Pvt	Hypothese/Fragestellung	Ergebnis	Klinische Umsetzbarkeit	Statistik
Kohorten	Kurah-ashi 2008	1	Einfluss Konsum Milch und Milchprodukte auf PCA-Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektive Studie mit 43436 Pat. im 7,5Jahre Follow-up, davon 329 PCA→ • Wenn höchster vs. niedrigster Konsum Milchprodukte verglichen, dann erhöhtes PCA-Risiko • Keine Assoziation zwischen Kalziumaufnahme und PCA 	<ul style="list-style-type: none"> • Patientenkollektiv: japanische Männer • Einfluss japanische Diät und vermehrte Laktoseintoleranz unter asiatischen Männern→Konsum Milch nicht mit deutschem Kollektiv vergleichbar • Kombination gesättigten FS 	Stat. sign. bei höchster vs. niedrigster Konsum RR 1.63 (95 % CI: 1.14-2.32)
	Park 2007	1/3	Wie beeinflusst der Konsum von Kalzium aus Milchprodukten das PCA-Risiko und die Mortalität?	<ul style="list-style-type: none"> • Nested retrospektive Studie in NIH mit 293888 Pat. davon 10180 Fälle und 178 Todesfälle im 6 Jahre Follow-up→ • Keine Assoziation zwischen Risiko und Kalziumaufnahme • a)Erhöhte Mortalität, wenn Vergleich höchste vs. niedrigste Kalziumaufnahme aus Milchprodukte (> 1000 mg vs. 500 mg-750 mg/Tag) • b)Geringere Mortalitätsraten wenn Kalzium aus anderen Quellen als Milchprodukte mit Vergleich höchster vs. niedrigster Konsum (> 600 mg vs. < 250 mg/Tag) 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Abhängigkeit von Kalziumquelle</i> • Pat. unterschieden sich stark im Bildungsstatus und sportlicher Aktivität 	Nicht stat. Sign. a) RR 1.39 (95 % CI: 0.92-2.09) b) RR0.82

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Kohorten	Kesse 2006	1	Wie beeinflusst die Aufnahme von Kalzium aus Milch/Milchprodukten das PCA-Risiko?	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektive Studie mit 2776 Pat. im 7,7Jahre Follow-up, davon 69 PCA-Fälle→ • a) Wenn Vergleich höchster vs. niedrigster Konsum Kalzium aus Milchprodukten, dann erhöhtes PCA-Risiko (> 1081 mg/d vs.< 725 mg/d) • b) Viel Kalzium > PCA-Risiko 	<ul style="list-style-type: none"> • gute Adjustierung nach BMI, Bildung, Alter • Fragebogen über konsumierte Lebensmittel nicht eruierbar • Kalziumzufuhr als Supplement nicht eindeutig 	<p>Nicht stat. Sign. für a) RR 1.35 (95 % CI: 1.02-1.78)</p> <p>Stat. sign. für b) RR 2.43 (95 % CI: 1.05-5.62)</p>
	Zhang 2005	1	Wie beeinflusst der Konsum von Milch das PCA-Risiko?	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektive länderübergreifende Studie mit 38 Ländern→ • Erhöhtes PCA-Risiko bei hohem Konsum Milch • Ø Effekt nach Adjustierung 	<ul style="list-style-type: none"> • Kombination mit anderen Karzinomarten • Zu viele Nationen mit unterschiedlichen Essgewohnheiten 	Stat. sign. ohne Adjustierung P< 0.0001
Fall-Kontroll	Deneo 2012	1	Wie beeinflusst der Milchkonsum das Risiko, an einem PCA zu erkranken?	<ul style="list-style-type: none"> • Studie mit 326 PCA-Fällen und 652 Kontrollen→je mehr Milch konsumiert, desto höher Risiko für PCA 	<ul style="list-style-type: none"> • Eindeutige Mengenangaben des Milchkonsums fehlen • Kombination mit erhöhtem Konsum Eier und Fleisch→Confounder • Angaben zum Patientenkollektiv nicht eruierbar 	Stat. sign. OR 2.01 (95 % CI: 1.26-2.51)

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Fall-Kontroll	Rai- mondi 2010	1	Wie beeinflusst der Konsum von Milch und Milchprodukte das PCA-Risiko?	<ul style="list-style-type: none"> • Studie mit 197 PCA-Fällen und 197 Kontrollen→2-fach erhöhtes PCA-Risiko, wenn Milch erhöht konsumiert bei Vergleich höchster vs. niedrigster Konsum (< 117 g/d vs.> 408 g/d) • Geringeres Risiko, wenn vermehrt Gemüse und alpha-Tocopherol anstelle Milchprodukte • Erhöhtes Risiko bei hoher Aufnahme Cornflakes • Jogurt und andere Milchprodukte kein Einfluss 	<ul style="list-style-type: none"> • Fragebogen mit 200 Lebensmitteln über letzte Jahr • Patientenkollektiv im Alter von 35-84J, adjustiert nach BMI, Rauchen, Bildung, Kalorienzufuhr • Kontrollen zu Fälle→gut gematched 	Stat. sign. Milchkonsum OR 2.19 (95 % CI: 1.22-3.94)
	Gallus 2006	1	Einfluss Aufnahme Kalzium und Milchprodukte auf PCA-Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • Krankenhausbasierte Studie mit 1294 PCA-Fällen und 1451 Kontrollen→ • Trend zeigte, dass Pat. mit erhöhter Aufnahme Milchprodukte und dem darin enthalten Kalzium, erhöhtes PCA-Risiko • Vergleich höchste vs. niedrigste Aufnahme 	<ul style="list-style-type: none"> • Kombination mit anderen Karzinomarten • Interview wurde von gleicher Person mit Kontrollen und Fälle durchgeführt→Biased Faktor 	Nicht stat. sign. nur Trend OR 1.08 (95 % CI: 0.84-1.37)

5.5.8 *Fisch/ Omega-3-Fettsäuren*

Innerhalb dieser Gruppe wurden sowohl der Fischkonsum im Allgemeinen als auch die darin enthaltenen Omega-3-Fettsäuren untersucht. Eine konkrete Abgrenzung zu anderen gesättigten Fettsäuren wird in der Untergruppe Fettkonsum/Diät (Absatz 5.5.11) besprochen.

Durch die Datenselektion konnten sieben Studien gefunden werden, wobei vier davon systematische Reviews darstellten. (Gerber 2012, Sala- Vila 2011, Szymanski 2010, MacKean 2006) Die darin nicht enthaltenen drei Studien waren prospektive Kohortenstudien. (Epstein 2012, Laake 2012, Koralek 2006) Interventionsstudien konnten nicht identifiziert werden.

Im Allgemeinen befassten sich alle, bis auf die Studien Szymanski 2010 und Epstein 2012 mit der Frage, ob der Konsum von Fisch oder Omega-3-Fettsäuren das Prostatakarzinomrisiko beeinflusst. Die zwei anderen Arbeiten brachten die Mortalitätsrate im Zusammenhang zum Fischkonsum. Auffällig war, dass vier der sieben Studien eine Kombinationsuntersuchung mit anderen Karzinomarten gestalteten. (Sala-Vila 2011, Gerber 2012, MacLean 2006, Laake 2012)

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der Studien ließ sich ein homogen schützender Trend ablesen. So zeigten vier der Arbeiten (Sala-Vila 2011, Szymanski 2010, Epstein 2012, Laake 2012) eine statistisch signifikante inverse Assoziation zwischen dem Konsum von Fisch und dem Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken oder daran zu versterben. Hierbei wurde vor allem auf die Aufnahme von Fischfettsäuren gegenteilig zum alleinigen Fischkonsum verwiesen. Die restlichen Studien konnten die statistische Signifikanz nicht bestätigen, deuteten aber auf einen protektiven Trend hin den es in nachfolgenden Studien zu replizieren gilt. Gründe könnten in der Heterogenität der zu untersuchenden Fischfettsäuren liegen. So konzentrierte sich die Arbeit von Koralek 2006 auf die alleinige Aufnahme von ALA. Die Studie von Gerber 2012 konnte keine Assoziation zwischen der Aufnahme von ALA und dem PCA finden.

Die Studie Szymanski 2010 legte alleinig fest, dass der Verzehr von dreimal pro Woche Seefisch protektiv sei, gegenteilig zu allen anderen gefundenen Studien. Es fehlten entsprechende Angaben zu der Art des Fisches, zu der Zubereitung und zu anderen Quellen von Omega-3-Fettsäuren, wie Ölen. Auch wurde auf eine Substitution durch Fischölkapseln nicht eingegangen.

Die untenstehende Studie Epstein 2012 wird repräsentativ für diese Untergruppe beschrieben um die Ergebnisse zu untermauern.

Diese in einer schwedischen Population durchgeführte prospektive Kohortenstudie hatte das Ziel, anhand des Konsums verschiedener Fettsäuren das Mortalitätsrisiko von Prostatakarzinom-patienten zu untersuchen. Hierfür wurden 525 volljährige Männer,

welche ein durch eine Biopsie gesichertes Prostatakarzinom aufwiesen über einen Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 20 Jahren eingeschlossen. Innerhalb dieser Zeit verstarben 222 davon an ihrem PCA.

Die Patienten füllten am Anfang der Studie einen Fragebogen aus um die Aufnahme der verschiedenen Fettsäuren zu evaluieren. Dieser war ein aus 68 Bestandteilen validierter Bogen. Untersucht wurden dabei unter anderem Omega-3-Fettsäuren, gesättigte Fettsäuren und zwölf weitere. Die Menge wurde in g pro Tag angegeben. Des Weiteren adjustierte man die Patienten nach Alter, Tumorstadium, Raucherverhalten und BMI.

Das Ergebnis zeigte eine statistische Signifikanz bei Patienten mit dem höchsten Konsum von Omega-3-Fettsäuren im Vergleich zu Patienten mit der geringsten Aufnahme. Dabei sank das Risiko, an dem Prostatakarzinom zu versterben, um 40 % (HR 0.59 (95 % CI: 0.40-0.87)). Ein gesteigertes Risiko konnte für den Verzehr von gesättigten tierischen Fettsäuren gezeigt werden.

Ein Problem der Studie war das hohe mittlere Alter der Patienten von 70 Jahren. Dabei wurden in jüngeren Patienten häufig schlecht differenzierte Karzinome gefunden, welche ein schlechteres generelles Outcome aufwiesen. Auch fehlten konkrete Angaben dazu, wie der höchste versus niedrigste Konsum definiert wurde. Des Weiteren war unklar, wie die Aufnahme von DHA als Fischfettsäure aussah. Konkrete Empfehlungen bezüglich einer Substitution in Form von Fischfettkapseln fehlten. So blieb fraglich, ob Patienten die Menge an Omega-3-Fettsäuren durch den alleinigen Konsum von mit diesen Inhaltsstoffen reichen Nahrungsmitteln aufnehmen sollten. Auch erhob der Autor die Nahrungsgewohnheiten zum Erhebungsanfang. Damit ließen sich keine Aussagen über einen Fischfettkonsum während der Erkrankung und rückschließend auf die Mortalitätsrate erheben. Inwieweit diese populationsbasierte Studie für eine Verallgemeinerung anwendbar ist, muss noch abschließend geklärt werden. Dennoch zeigte diese Arbeit im Einklang mit dem allgemeinen Trend dieser Untergruppe einen Benefit.

Für die detaillierte Qualitätsbewertung dieser Untergruppe wird auf die nachfolgende Tabelle verwiesen.

Tab. 25: detaillierte Qualitätsbewertung Fisch/ Omega-3 Fettsäuren

Typ	Studie	Pvt	Hypothese/Fragestellung	Ergebnis	Klinische Umsetzbarkeit	Statistik
Review	Gerber 2012	1	Zusammenfassung über den Effekt auf das PCA-Risiko bei Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren	<ul style="list-style-type: none"> ALA-Aufnahme: 2 Fall-Kontroll-Studien und 4 Kohorten → kein Effekt PUFA: 2 Fall-Kontroll und 3 Kohorten → sehr geringer Effekt, im Sinne von reduziertem Risiko 	<ul style="list-style-type: none"> Nicht PCA spezifisch Kein direkter Einfluss von Fisch, im Fisch enthaltenen Fettsäuren Keine Angaben zur Adjustierung und Power 	Nicht stat. Sign.
	Sala-Vila 2011	1	Zusammenfassung des Effekt von Fisch auf PCA-Risiko	<ul style="list-style-type: none"> Insgesamt 106 Studien, davon 22 speziell PCA: a) 7 Kohorten → je mehr Fischkonsum, desto geringer Risiko für fortgeschrittene aggressive und metastasierte PCA, auch für Mortalität b) 15 Fall-Kontroll → 4 Studien zeigten verringertes Risiko, 1 Studie aber erhöhtes Risiko bei BMI > 25kg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> Kombination mit anderen Karzinomformen: Brust, Kolorektal Keine genauen Angaben zu der Art des Fisches und dessen Zubereitung Allgemeine Empfehlung laut Autoren: 3 mal Fisch pro Woche Genauere Angaben zur Adjustierung fehlen 	Stat. sign. für a) Studie Terry → RR 2.3 (95 % CI: 1.2-4.5) Studie Augustsson → RR 0.93 (95 % CI: 0.80-1.08)
	Szymanski 2010	1/3	Zusammenfassung des Effekt von Fischkonsum auf das a) PCA-Risiko und b) die Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> a) 12 Fall-Kontroll-Studien mit 5777 PCA-Fällen und 9805 Kontrollen; und Kohorten mit 13924 zu 445820 → kein Effekt b) 4 Kohorten Studien mit 740 PCA-Fällen aus 49661 → Senkung Mortalität, Pat. > 3 x/ Woche Fisch → Reduktion bis zu 67 % 	<ul style="list-style-type: none"> sehr hohe Zahl an Patienten untersucht Adjustierung vorhanden, aber mangelhaft Keine Angaben zu der Sorte des Fisches und dessen Zubereitung 	Nicht stat. sign. für a) Stat. Sign. für b) höchster vs. niedrigster Konsum: RR 0.37 (95 % CI: 0.18-0.74)

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Review	Mac-lean 2006	1	Zusammenfassung des Effekt von Aufnahme Omega-3-Fettsäure und ALA auf Karzinomrisiko	<ul style="list-style-type: none"> • Insgesamt 43 Studien untersucht, davon 7 PCA-spezifisch→1 Studie zeigte eine Risikoreduktion bei vermehrter Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren • Für ALA: kein Effekt 	<ul style="list-style-type: none"> • Heterogen, mit Kombination anderer Karzinomformen • Angaben zur Art der Aufnahme Omega-3-Fettsäure und Menge fehlt • Generell nur stat. sign. bei 8 von 43 Studien→Impact? 	Stat. sign. in 1 Studie: RR 0.43 (95 % CI: 0.22-0.83)
Kohorten	Ebstein 2012	3	Wie beeinflussen verschiedene Fettsäuren die Mortalitätsrate?	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektive Studie mit 525 Männern über 20 Jahre Follow-up, davon 222 an PCA gestorben→40 % aller Pat. egal welchem Tumorstadien hatten erniedrigte Rate am PCA zu versterben, wenn höchster vs. niedrigster Konsum Omega-3-Fettsäuren • Vermehrter Konsum DHA→ Mortalitätsrisiko-Senkung für lokal begrenzte PCA • Erhöhte Mortalität bei Aufnahme gesättigter Fettsäuren • Keine Assoziation bei Verhältnis n3 zu n6 Fettsäuren 	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht expliziter Konsum von Fisch, aber die darin enthaltenen Fettsäuren • 14 verschiedene Fettsäuren untersucht, kein Serumspiegel • Adjustierung vorhanden, auch anhand Tumorstadium • Siehe Untergruppe Diät 	Stat. sign. für Omega-3-Fettsäure HR 0.59 (95 % CI: 0.40-0.87) P=0.05

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Kohorten	Laake 2012	1	PCA-Risiko anhand Aufnahme verschiedener Fettsäuren	<ul style="list-style-type: none"> • Kohorte aus 77568 Pat. mit davon 12004 Karzinomfällen, speziell PCA: 1858 über ein Follow-up von 30 Jahre → Vergleich höchster vs. niedrigster Konsum Fischfettsäure, verringertes Risiko für PCA 	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht PCA spezifisch, auch andere Karzinome • Populationsbasiert: Norwegen → erhöhter Fischkonsum? • Fragebogen mit 80 für Norwegen typische Produkte • Keine genauen Angaben zu der Menge eruierbar 	Stat. sign. Vergleich höchste vs. niedrigste Aufnahme HR 0.82 (95 % CI: 0.69-0.96)
	Koralek 2006	1	PCA-Risiko anhand Aufnahme von ALA	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektive Studie mit 29692 Pat. davon 1898 Fälle im 5,1 Jahre Follow-up → keine Assoziation zwischen Aufnahme ALA und PCA-Risiko, auch nicht Vergleich höchster vs. niedrigster Konsum (1,75 g/d vs. 1,09 g/d) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sehr hohe Fallzahlen • Fälle TNM: T1b-T3a, 295 Fälle fortgeschrittenes PCA • Fragebogen (137 Produkte) am Anfang Studie → Einfluss ALA im Verlauf? • Aufnahme von Fisch im Fragebogen 	Nicht stat. sign. Vergleich höchste vs. niedrigste Aufnahme RR 0.94 (95 % CI: 0.81-1.09)

5.5.9 BMI

Studien bezüglich des BMI und dem Risiko an malignen oder kardiovaskulären Ereignissen zu erkranken beziehungsweise zu versterben, gibt es in ausreichender Zahl. Auch im Bezug auf das PCA gab es genauere Untersuchungen, wobei in dieser Übersichtsarbeit 16 Arbeiten durch die Datenselektion erfasst wurden.

Die zugrunde liegende Metaanalyse Discacciati 2012 diente als Referenzarbeit. Somit ergaben sich 15 weitere, dort nicht in Erwähnung getretene, Studien. Darunter befanden sich drei Übersichtsarbeiten in Form von Reviews bzw. Metaanalysen (DeNunzio 2012, Cao 2011, Amling 2005), sieben Kohortenstudien (Poudel 2012, Naito 2012, Jeon 2012, Haggstrom 2012, Fesinmeyer 2009, Ma 2008, Eichholzer 2005) und drei Fall-Kontroll Arbeiten (Fowke 2012, Tulloch 2011, Porter 2005). Die übrigen zwei Arbeiten weisen stark fehlende Angaben auf, welche auch nach intensiven Nachforschungen nicht evaluierbar waren, sodass diese Studien aus der weiteren Betrachtung herausfallen. (McGrowder 2012, O'Malley 2006)

Das Augenmerk bei den Untersuchungen lag zum einen auf die Inzidenz (Fowke 2012, Discacciati 2012, DeNunzio 2012, Amling 2005, Haggstrom 2012, Fesinmeyer 2009, Porter 2005) und zum anderen die Mortalitätsrate und den PSA-Level anhand des BMI zu untersuchen (DeNunzio 2012, Cao 2011, Poudel 2012, Naito 2012, Jeon 2012, Haggstrom 2011, Tulloch 2011, Fesinmeyer 2009, Ma 2008, Eichholzer 2005).

Grundsätzlich zeigten alle Studien einen gemeinsamen Trend. Dabei postulierten sie, dass ein erhöhter BMI im Vergleich zu Normalgewichtigen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten aggressiverer Karzinomformen und somit einer erhöhten Mortalitätsrate aufwies. Auffallend war eine scheinbar protektive Wirkung des BMI für die Inzidenz lokal begrenzter Karzinome (Discacciati 2012). Bezeichnend war, dass falls Patienten ein Prostatakarzinom auf Grundlage ihres erhöhten BMI entwickeln, die Wahrscheinlichkeit daran zu versterben signifikant höher lag als bei Normalgewichtigen. Dieser Aspekt trat ab einem BMI von $> 30 \text{ kg/m}^2$ auf. Die Herangehensweise der Untersuchung unterschied sich dabei grundsätzlich und sollte kritisch hinterfragt werden. Dennoch wurde eine Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Patienten als protektiv angesehen. Bei näherer Betrachtung der Studien fiel auf, dass bei einem BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ ein erhöhtes Risiko für fortgeschrittene Karzinomformen bestand (Fowke 2012, Discacciati 2012, Jeon 2012, Fesinmeyer 2009). Auffallend war auch eine Kombinationsuntersuchung in vier der 16 Studien mit dem metabolischen Syndrom. Hierbei stand nicht nur der BMI im Vordergrund, sondern auch der Hypertonus, Diabetes und die Hypercholesterinämie. (DeNunzio 2012, Naito 2012, Jeon 2012, Haggstrom 2011) Wichtig zu erwähnen ist, dass die Studien Podel 2012, Naito 2012, Tulloch 2011, die den Zusammenhang zwischen BMI und PSA-Serumlevel getestet hatten, falsch positive Untersuchungsergebnisse zeigten. So postulierten alle diese Arbeiten, dass durch den Anstieg des BMI auf über 30 kg/m^2 der

PSA-Wert im Serum im Gegensatz zu normalgewichtigen Patienten sinkt. Die Begründung sahen die Forscher in einem erhöhten Spiegel weiblicher Sexualhormone. Dieser Zusammenhang sollte bei der weiteren Vorgehensweise beachtet werden. Zuverlässige Aussagen waren bezüglich eines PSA-Rezidivs nicht möglich.

Eine statistische Signifikanz ihrer Ergebnisse konnten alle Studien bis auf Eichholzer 2005 aufzeigen.

Die Studie Haggstrom 2012 wird im Anschluss im Detail besprochen.

Diese im Jahr 2012 veröffentlichte Studie befasste sich mit der Frage, ob zum einen ein erhöhter BMI zu einer erhöhten Inzidenz des Prostatakarzinoms führt und zum anderen, ob der BMI Einfluss auf die Mortalitätsrate ausübt. Hierbei konzipierte der Autor eine prospektive Kohortenstudie mit 289866 Männern über einen Beobachtungszeitraum von durchschnittlich zwölf Jahren. Von diesen untersuchten Personen erkrankten 6671 Patienten, wovon wiederum 961 an dem Prostatakarzinom verstarben. Der BMI wurde am Beobachtungsanfang erhoben. Des Weiteren wurden in die Auswertung der Blutglukosespiegel, der Blutdruck und der Cholesterinspiegel aufgenommen, sodass somit auch Aussagen bezüglich des metabolischen Syndroms getroffen werden konnten.

Die Ergebnisse zeigten eine statistische Signifikanz für die Mortalitätsrate. So wiesen Patienten, welche einen BMI $> 30\text{kg/m}^2$ im Untersuchungszeitraum hatten, ein relatives Risiko von 1.36 im Gegensatz zu normalgewichtigen Patienten ($< 25\text{ kg/m}^2$) auf. Das 95%CI lag bei 1.08-1.71. Interessanterweise konnte der Autor zeigen, dass Patienten mit einem Diabetes ein verringertes Risiko hatten. Dieser Aspekt muss in weiteren Studien näher betrachtet werden.

Kritisch an dieser Studie war zu sehen, dass die Erhebung am Anfang der Beobachtungszeit stattfand, sodass man keine Aussagen über den Gewichtsverlauf und dem damit resultierenden veränderten Mortalitätsrisiko treffen konnte. Im Gegensatz dazu evaluierte die Studie Cao 2011, dass eine Erhöhung des Gewichtes um 5 kg/m^2 das Mortalitätsrisiko statistisch signifikant steigerte, sodass eine Reduktion um 5 kg/m^2 einen protektiven Effekt hat. (RR 1.15 (95 % CI: 1.06-1.25) Auch die Kombination mit Faktoren des metabolischen Syndroms ließ eine Verallgemeinerung nur schwer zu. Des Weiteren fehlten Angaben zum Grading und TNM Stadium. Den Aspekt, dass Patienten mit einem erhöhten BMI zu fortgeschrittenen Karzinomformen neigen, konnten die oben schon erwähnten Arbeiten zeigen.

Dennoch ließ sich zusammenfassend darstellen, dass eine Gewichtsreduktion protektiv, vor allem im Bezug auf die Mortalität, erscheint.

Die untenstehende Tabelle zeigt die detaillierte Qualitätsbewertung dieser Untergruppe.

Tab. 26: detaillierte Qualitätsbewertung BMI

Typ	Studie	Pvt	Hypothese/Fragestellung	Ergebnis	Klinische Umsetzbarkeit	Statistik
Metaanalyse	Disca- cciat 2012	1	Zusammenfassung über den Effekt vom BMI auf das PCA-Risiko, vor allem fortgeschrittene Formen	<ul style="list-style-type: none"> • Aus 12 Studien mit 19130 PCA-Fällen, aus 13 Studien mit 7067 fortgeschrittenen PCA-Fällen→ • a) Inverse lineare Beziehung je 5 kg/m² für lokal begrenzte PCA • b) Für fortgeschrittene PCA→je höher BMI (je 5 kg/m²) > Risiko 	<ul style="list-style-type: none"> • Sehr hohe Fallzahlen • Gut für Martini-Intervention verwendbar • Cave: scheinbar protektiver Effekt eines hohen BMI auf lokal begrenzte PCA 	Stat. sign. a) RR 0.94 (95 % CI: 0.91-0.97) Stat. sign. b) RR 1.07 (95 % CI: 1.01-1.12)
	Cao 2011	3	Zusammenfassung über Effekt BMI auf a) Mortalität und b) Rezidivrate	<ul style="list-style-type: none"> • a)6 Kohorten Studien mit 126483 Pat. davon 6817 Todesfälle bzw. Fall-Kontroll-Studien mit 18203 Pat. davon 932 Todesfälle→ • a)Erhöhung BMI um 5 kg/m² Steigerung Mortalitätsrisiko um 15 % oder 20 % • b)Studien mit 26479 Pat. mit Rezidiv→Pat. hatten zu 21 % gehäuft PSA-Rezidiv je BMI Erhöhung 5 kg/m² • ein um 5 kg/m² erhöhter BMI im Vergleich > Rezidivrate/Mortalität 	<ul style="list-style-type: none"> • BMI schein vor-bzw. postdiagnostisch Einfluss auf PCA • Keine genauen Angaben zum Grading • Für Martini-Intervention wertvoll→BMI Reduktion? • BMI als Maß für Fettleibigkeit im Diskussionsteil der Arbeit erörtert 	Stat. sign. a) RR 1.15 (95 % CI: 1.06-1.25) oder RR 1.20 (95 % CI: 0.99-1.46) Stat. sign. b) RR 1.21 (95 % CI: 1.11-1.31)
Review	DeNu- nzio 2012	1/3	Zusammenfassung über Effekt BMI und metabolischem Syndrom auf das PCA-Risiko und Progressraten	<ul style="list-style-type: none"> • Aus 18 Studien ohne genaue Fallzahlen→ • Pat. mit einem metabolischen Syndrom, höheres PCA-Risiko • Gewichtsreduktion→geringeres PCA-Risiko und Mortalitätsrate 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine genauen Angaben zum Patientenkollektiv • Metabolisches Syndrom: Diabetes, Hypertonus, Hypercholesterinämie 	Keine Angaben

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Review	McGr - owder 2012	1	Zusammenfassung über den Einfluss des metabolischen Syndroms auf PCA und dem Androgen-Haushalt	<ul style="list-style-type: none"> Keine Angaben machbar 	<ul style="list-style-type: none"> Journal of Asian Pac→Übertragbarkeit? Impact? Kombination mit metabolischem Syndrom <i>Auch nach Anfrage an die Zentralbibliothek konnte der Autor dieser Übersichtsarbeit keinen Volltext eruieren</i> 	Keine Angaben
	O'Ma -lley 2006	1	Zusammenfassung über Effekt Fettleibigkeit auf PCA	<ul style="list-style-type: none"> Keine Angaben machbar 	<ul style="list-style-type: none"> BMI als Fehlerquelle erörtert <i>Auch nach Anfrage an die Zentralbibliothek konnte der Autor dieser Übersichtsarbeit keinen Volltext eruieren</i> 	Keine Angaben
	Amling 2005	1	Zusammenfassung über Zusammenhang Fettleibigkeit und PCA	<ul style="list-style-type: none"> Aus Kohortenstudien: Pat. mit erhöhtem BMI, hatten vermehrt aggressive Formen, mit erhöhter Mortalitätsrate und schneller Rezidive 	<ul style="list-style-type: none"> Nur wenige Studien untersucht und zusammengefasst Sehr oberflächlich 	Keine Angaben

Typ	Studie	Pvt	Hypothese/Fragestellung	Ergebnis	Klinische Umsetzbarkeit	Statistik
Kohorten	Haggstrom 2012	1/3	Wie beeinflusst der BMI das a) PCA-Risiko und die b) Mortalitätsrate?	<ul style="list-style-type: none"> • Nested in „Metabolic Syndrome and Cancer Study“ mit 289866 Pat. über 12 Jahre Follow-up, davon 6673 Karzinomfälle und 961 Todesfälle • 11 % aller Pat. BMI > 30 kg/m² • Je höher der BMI, desto höher Risiko PCA und Mortalitätsrate • Kritisch ab BMI > 30 kg/m² • Kein Unterschied zwischen lokalisierte und aggressive Form • <i>Männer mit Diabetes zeigten geringeres PCA-Risiko</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Kombination mit dem metabolischen Syndrom • Patientenkollektiv: aus Schweden, Österreich und Norwegen → gut mit deutschen Patientenkollektiv vergleichbar • Adjustierung nach Rauchen, Alter • Alter PCA-Diagnose: im Schnitt mit 69 Jahre 	Stat. sign. für Mortalität und BMI > 30 kg/m ² RR 1.36 (95 % CI: 1.08-1.71)
	Jeon 2012	1	Wie beeinflusst der BMI und das metabolische Syndrom das PCA-Risiko und den Gleason Score?	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektive Studie mit 354 Pat. davon 90 PCA mit 27 Pat. davon metabolisches Syndrom → • a) Pat. mit metabolischem Syndrom hatten geringeren Gleason Score (6,63 +/- 1,92 vs. 7,54 +/- 1,71) • Keine Assoziation zwischen metabolischem Syndrom und PCA-Risiko • b) <i>Pat. mit metabolischem Syndrom verringertes Risiko für fortgeschrittene PCA</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Sehr geringe Fallzahl mit erhöhtem BMI • Patientenkollektiv: Alter 68 +/- 8 Jahre • Einteilung auch nach abdominalem Fett anhand Taillenumfang und Kombination mit metabolischem Syndrom • Keine Einzelaussage zum BMI 	a) Stat. sign. P=0.029 Stat. sign. P=0.005

Typ	Studie	Pvt	Hypothese/Fragestellung	Ergebnis	Klinische Umsetzbarkeit	Statistik
Kohorten	Naito 2012	1	Wie beeinflusst Fettleibigkeit und Diabetes den PSA-Serumspiegel?	<ul style="list-style-type: none"> • Nested Studie aus Japan „Multi-institutional Collaborative Cohort“ mit 2172 Männern → • 25,3 % der Pat. BMI > 25kg/m² • Männer mit Diabetes über 60J, niedrigere PSA-Serumspiegel • Nach Adjustierung mit Alter: keine Korrelation BMI und PSA 	<ul style="list-style-type: none"> • Patientenkollektiv: japanische Männer → Einfluss Diät, Alter: 56 +/- 6 Jahre, geringe Anzahl mit hohem BMI • Kombination mit Diabetes → siehe andere Studien oben • Einfluss Diabetes auf PSA-Screening beachten 	Stat. sign. für Diabetes nach Adjustierung P=0.095
	Poudel 2012	1	Wie beeinflusst der BMI den PSA-Serumspiegel und die alkalische Phosphatase?	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospektive Studie mit 57 PCA-Fällen → Pat. mit einem erhöhten BMI hatten erniedrigte PSA-Serumspiegel 	<ul style="list-style-type: none"> • Sehr geringe Fallzahlen • BMI-Einteilung: <ol style="list-style-type: none"> 1) > 23 kg/m² 2) 23-25 kg/m² 3) > 25 kg/m² • Auch nach Anfrage an die Zentralbibliothek konnte der Autor dieser Übersichtsarbeit keinen Volltext eruieren 	Keine Angaben
	Fesinmeyer 2009	1/3	Wie beeinflusst der BMI das PCA-Risiko und die Mortalität?	<ul style="list-style-type: none"> • Nested in “Prostate Cancer Prevention Trial” mit 18880 Pat. → • Je höher der BMI, desto höher Risiko für aggressive PCA-Formen, v.a. ab BMI > 30 kg/m² • Pat. mit BMI > 30 kg/m² aber geringeres Risiko für lokalisierte PCA • Je > BMI, desto > Mortalitätsraten 	<ul style="list-style-type: none"> • Statistische Analyse: Gesamtzusammenhang Fettleibigkeit und PCA • Adjustierung nach Alter • Zeitraum: 1980 und 2002 	Alter adjustierte stat. sign. für aggressive Form: 15.5 % Erhöhung (CI: 3.9-25.9 % Erhöhung)

Typ	Studie	Pvt	Hypothese/Fragestellung	Ergebnis	Klinische Umsetzbarkeit	Statistik
Kohorten	Ma 2008	3	Wie beeinflusst der BMI die Mortalitätsraten?	<ul style="list-style-type: none"> • Nested in "Physician Health Study" mit 2456 PCA-Fällen in 24 Jahre Follow-up, davon 989 BMI 25-30 kg/m², 87 BMI > 30 kg/m² und 281 Todesfälle→ • Wenn BMI > 30 kg/m² vs. BMI < 25 kg/m², dann erhöhte Mortalitätsraten • Auch nach Adjustierung mit Alter 	<ul style="list-style-type: none"> • Patientenkollektiv: Mediziner • Vordiagnose BMI→Einfluss nach Diagnose nicht evaluiert • Keine Unterscheidung Grading • Adjustierung: Alter, Rauchen, Gleason Score bei Diagnose 	Stat. sign. für BMI > 30 kg/m ² HR 2.66 (95 % CI: 1.62-4.39)
	Eichholzer 2005	3	Wie beeinflusst der BMI die Mortalitätsraten?	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektive Studie mit 2974 Pat. davon 30 Todesfälle PCA über 20 Jahre Follow-up→ • Keine Assoziation zwischen BMI und Mortalität • Auch keine Assoziation zwischen Mortalität Kolonkarzinom und BMI 	<ul style="list-style-type: none"> • Kombination mit anderen Karzinomarten (Lunge, Prostata und Kolorektal) • Patientenkollektiv: Schweizer Männer, Alter zwischen 20 und 79 Jahre • Adjustierung: Rauchen und Alter 	Nicht stat. sign. RR 0.95 (95 % CI: 0.93-1.13)
Fall-Kontroll	Fowke 2012	1	Wie beeinflusst der BMI das PCA-Risiko und den Gleason Score?	<ul style="list-style-type: none"> • Nested in Nashville „Men's Health Study“ mit 809 Fällen und 1057 Kontrollen→ • Pat. mit einem BMI > 30 kg/m² und einer Taille > 107 cm, erhöhtes Risiko für PCA und für hohen Gleason Score 	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mussten älter als 40 Jahre sein • BMI Messung bei Aufnahme Krankenhaus • Adjustierung: Metabolisches Syndrom, Diabetes, Behandlung, Alter, familiäre Vorbelastung, BPH 	Stat. sign. für high grade: OR 1.039 (95 % CI: 1.000-1.081)

<i>Typ</i>	<i>Studie</i>	<i>Pvt</i>	<i>Hypothese/Fragestellung</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>Klinische Umsetzbarkeit</i>	<i>Statistik</i>
Fall-Kontroll	Tulloch 2011	1	Wie beeinflusst der BMI den PSA-Serumspiegel?	<ul style="list-style-type: none"> • Studie mit 233 Fällen und 263 Kontrollen→ • Je höher der BMI, desto niedriger PSA-Serumspiegel • Vergleich PSA bei BMI > 30 kg/m² mit 14,5 ng/dl vs. PSA bei BMI < 25 kg/m² mit 35,3 ng/dl 	<ul style="list-style-type: none"> • Populationsbasiert: Jamaikanische Männer • Aussage über Gleason Score und Alter bei Messung der Pat. nicht eruierbar→ Einfluss auf Ergebnis • <i>Auch nach Anfrage an die Zentralbibliothek konnte der Autor dieser Übersichtsarbeit keinen Volltext eruieren</i> 	Keine Angaben
	Porter 2005	1	Wie beeinflusst der BMI das PCA-Risiko?	<ul style="list-style-type: none"> • Studie mit 753 Fällen und 703 Kontrollen→ • Pat. mit BMI > 29,9 kg/m² hatten <i>geringeres Risiko</i> • Je höher BMI, desto niedriger PCA-Risiko 	<ul style="list-style-type: none"> • Pat. adjustiert nach Alter, Kalorienzufuhr, Fettkonsum, familiäre Vorbelastung, Bildung, Rauchen • Populationsbasiert: Männer aus USA • PCA diagnostiziert zwischen 1993-1996 • Aussage zum Gleason Score fehlt 	P-Trend=0.004 BMI > 29,9 kg/m ² OR 0.77 (95 % CI: 0.56-1.06)

5.5.10 Alkohol

Durch die Datenselektion konnten acht klinisch relevante Studien identifiziert werden. Neben der zugrundeliegenden Metaanalyse Middleton 2009 ergaben sich sieben weitere, dort nicht erwähnte Arbeiten. Das waren eine zweite Metaanalyse Rota 2011, welche sich unvollständig präsentierte, ein Review (Arraz 2012), drei Kohortenstudien (Burton 2012, Breslow 2011, Pizent 2009) und zwei Nested Fall-Kontroll-Studien (Zuccolo 2012, Gombg 2009). Interventionsstudien fehlten.

Alle, bis auf eine Studie (Breslow 2011), konzentrierten sich bei der Zielsetzung auf die Frage, ob ein vermehrter Alkoholkonsum mit einer gesteigerten Inzidenz des Prostatakarzinoms einhergeht, wobei drei Studien (Zuccolo 2012, Burton 2012, Pizent 2009) die PSA-Level als Indikatoren heranzogen. Problematisch war, dass je mehr die Patienten tranken, desto geringer der PSA-Serumspiegel erschien. Dadurch ist der Indikator PSA-Serumspiegel für die Auswertung des Rezidivverhaltens fraglich. Auf die Art des Alkohols wurde nicht eingegangen.

Allgemein zeigten alle Studien folgende Assoziation: je mehr Alkohol die Patienten tranken, desto höher war das Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Inwieweit der Konsum definiert wurde, wird anhand einer untenstehenden detaillierten Beschreibung der Studie Breslow 2011 dargestellt. Diese Arbeit war die einzige, welche als Endpunkt die Mortalitätsrate bei Karzinompatienten untersuchte. Auf Grund der Zielsetzung dieser Übersichtsarbeit erschien die Studie am wertvollsten. Auffällig war, dass einige Arbeiten eine Kombinationsuntersuchung anstrebten. So wurden andere Karzinomarten (Breslow 2011) oder Faktoren aus dem kardiovaskulären Bereich mit betrachtet. (Burton 2012, Arranz 2012) Innerhalb des Reviews Arraz 2012 wurde durch eine Studie aus Kanada ein protektiver Zusammenhang gezeigt. Hierbei untersuchten die Forscher den Konsum von malzhaltigem Bier und dem Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Das Ergebnis ließ darauf schließen, dass ein vermehrter Konsum (10 g Alkohol/Tag) dieses Getränkes die Inzidenz signifikant verringerte. (Sharpe 2001) Inwieweit diese eine Studie repräsentativ ist, muss in nachfolgenden Arbeiten geklärt werden. Innerhalb dieser Übersichtsarbeit ließ sich diese Aussage nicht replizieren.

Die Arbeit von Breslow aus dem Jahr 2011 war eine prospektive Kohortenstudie, innerhalb welcher auch andere Karzinomarten untersucht wurden. Dabei bestand das Gesamtkollektiv aus 323354 Patienten, wovon innerhalb der Beobachtungszeit von durchschnittlich sechs Jahren 438 Männer an einem PCA verstarben. Der lebenslange Alkoholkonsum wurde anhand eines selbstausgefüllten Fragebogens erhoben. Dabei wurden die Patienten in verschiedenen Gruppen eingeteilt. Die Nietrinker definierte der Autor als Patienten, welche in ihrem Leben weniger als zwölfmal Alkohol konsumierten. Die verbliebenen Patienten wurden nach dem Alkoholkonsum zum Beobachtungszeitraum anhand von Häufigkeit und Menge definiert und folglich in drei Gruppen eingeteilt

(wenig (< dreimal pro Woche) moderat (drei- bis siebenmal pro Woche), häufig(> siebenmal pro Woche)). Des Weiteren wurden der Familienstand, der Bildungsgrad, der BMI und das Raucherverhalten erfasst.

Die Ergebnisse zeigten einen allgemeinen Anstieg der Mortalitätsrate unter Männern, wenn diese mehr als drei Drinks versus einem Drink an Tagen, an welchem sie Alkohol konsumierten, zu sich nahmen (RR 1.24 (95 % CI: 1.09-1.41)). Speziell für das Prostatakarzinom konnte ein statistisch signifikantes Ergebnis gezeigt werden. Männer, welche sehr häufig (> siebenmal die Woche) Alkohol jedweder Art konsumierten, hatten ein erhöhtes Risiko im Vergleich zu Nichttrinkern oder wenig-frequenten Konsumenten am PCA zu versterben. (RR 1.55 (95 % CI: 1.01-2.38) Andere Assoziationen konnte der Autor nicht zeigen.

Auf Grund der Vielzahl der zu untersuchenden Aspekte war es schwierig, eindeutige Ergebnisse zum Prostatakarzinom zu bekommen. Dabei zeigte die Arbeit dennoch einen schädlichen Zusammenhang zwischen dem Alkoholkonsum und der Mortalitätsrate. Verallgemeinert ließ sich aus dieser Studie ablesen, dass der hochfrequente und mengenmäßig große Konsum von Alkohol die Mortalitätsrate steigen ließ. Aussagen zu der Art des Getränkes und zu der Alkoholmenge innerhalb der verschiedenen Getränkesorten wurden nicht getroffen. Auch wurde der Alkoholkonsum innerhalb der Beobachtungszeit nur am Anfang erhoben, weitere Befragungen fehlten. Bei der genauen Betrachtung der Patienten, welche eine erhöhte Mortalitätsrate aufwiesen, fiel auf, dass diese sowohl einen erhöhten BMI als auch einen niedrigeren Bildungsstatus hatten. (siehe Abschnitt BMI)

Eine zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse erwies sich als schwierig, da es, wie oben beschrieben, kontroverse Ergebnisse innerhalb der Studien gab. Des Weiteren fehlten Angaben zu der Art und Menge des zu konsumierenden Alkohols im überwiegenden Teil der Arbeiten, sodass Verallgemeinerungen nicht aussprechbar waren.

Die untenstehende Tabelle gewährt einen detaillierten Eindruck der Qualitätsbeurteilung.

Tab. 27: detaillierte Qualitätsbewertung Alkohol

Typ	Studie	Pvt	Hypothese/Fragestellung	Ergebnis	Klinische Umsetzbarkeit	Statistik
Metaanalyse	Rota 2011	1	Zusammenfassung über den Einfluss von Alkohol auf das PCA-Risiko	<ul style="list-style-type: none"> Analyse aus 22 Kohorten Studien und 50 Fall-Kontroll mit 52899 PCA-Fällen → Pat. welche mehr als 4 Drinks Alkohol pro Tag im Vergleich zu kein Alkohol, leicht erhöhtes Risiko (RR 1.08 vs. RR 1.06) 	<ul style="list-style-type: none"> Angaben zu der Sorte des Alkohols (Wein, Liquor usw.) fehlen Patientenkollektiv nicht eindeutig eingrenzbar Definition Drinks fehlt 	<p>Nicht stat. sign. RR kein Alkohol 1.06 (95 % CI: 1.01-1.10) 1 Drink RR 1.05 (95 % CI: 1.02-1.08) 1-4 Drinks RR 1.06 (95 % CI: 1.01- 1.11) > 4 Drinks RR 1.08 (95 % CI: 0.97- 1.20)</p>
	Mid-delton 2009	3	Zusammenfassung über den Einfluss von Alkohol auf das PCA-Risiko	<ul style="list-style-type: none"> Analyse aus 89 populationsbasierten Fall-Kontroll-Studien, 54 krankenhausbasierte Fall-Kontroll-Studien und 73 Kohorten mit n=? → je mehr Drinks pro Tag, desto höher Inzidenz In krankenhausbasierten Studien: Effekt nicht gezeigt schädlich, wenn frühzeitig mit hohem Alkoholkonsum begonnen 	<ul style="list-style-type: none"> 3 Variablen untersucht: a) Trinken vs. nie Trinken b) Kein Trinken vs. früher getrunken vs. jetzt Trinken c) ständiges Trinken mit Angaben Drinks/ Tag Angaben zu der Adjustierung und Sorte des Alkohols fehlen Populations-und Krankenhausbasiert per Fragebogen ermittelt 	<p>Stat. sign. bei Vergleich zu c! OR 1.158 (95 % CI: 1.051-1.263)</p>

Typ	Studie	Pvt	Hypothese/Fragestellung	Ergebnis	Klinische Umsetzbarkeit	Statistik
Review	Ar-ranz 2012	1	Zusammenfassung über den Einfluss von Alkohol auf das PCA-Risiko und kardiovaskulärem Risiko	<ul style="list-style-type: none"> Analyse aus 2 Studien, welche explizit PCA untersuchen → 1 Studie aus Kanada zeigte reduziertes PCA-Risiko, wenn Pat. > 10 g/d Alkohol in Form von Bier tranken (1253 Fälle untersucht) Auch leichte Risikoreduktion bei Konsum von Rotwein 	<ul style="list-style-type: none"> Kombination mit anderen Karzinomarten, PCA im Vergleich unterrepräsentiert Ergebnis konnte in keiner weiteren Studie repliziert werden Angaben zur Menge von Rotwein fehlt Angaben Patientenkollektiv ø 	Nicht stat. sign.
	Kohorten	Bur-ton 2012	1	PSA-Level in Patienten mit unterschiedlichsten Lebensgewohnheiten (Alkohol, Rauchen, Sport)	<ul style="list-style-type: none"> Studie mit 1115 Patienten aus active surveillance im Alter von 50-69 Jahre → für Alkohol konnte kein Effekt gezeigt Für Sport und Rauchen: Assoziation → siehe Untergruppen 	<ul style="list-style-type: none"> Pat. aus dem active surveillance mit alle 3 Monate PSA-Kontrolle Alkoholkonsum anhand Fragebogen auf 1 Woche aufgerechnet 359 Nonresponder!
Bres-low 2011		3	Wie beeinflusst der Alkoholkonsum die Mortalitätsrate vom PCA?	<ul style="list-style-type: none"> Studie mit 323354 Pat., davon 8362 Pat. verstorben mit speziell 438 PCA-Pat. → bei hochfrequentem Alkoholkonsum (d.h. mehr als 3 Drinks/ Tag) erhöhtes Mortalitätsrisiko Generelles erhöhtes Mortalitätsrisiko v.a. für Männer wenn 3 Drinks vs. 1 Drink/ Tag 	<ul style="list-style-type: none"> Im Detail bewertet Kombination mit anderen Karzinomarten Abhängigkeit vom Bildungsstatus Keine Angaben zu der Menge des Alkohols → Sorte Drinks? 	Trend nicht stat. sign. RR 1.55 (95 % CI: 1.01-2.38) für hochfrequentes Trinken

Typ	Studie	Pvt	Hypothese/Fragestellung	Ergebnis	Klinische Umsetzbarkeit	Statistik
Fall-Kontroll	Zuc- colo 2012	1	Einfluss Alkohol auf das PCA-Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • Nested Studie in „ProtecT“ mit 2400 Fälle und 12700 Kontrollen→ a) <i>je mehr Alkohol Pat. konsumiert, desto geringer PSA-Level im Blut!</i> • b) Erhöhtes Risiko für fortgeschrittene aggressive PCA für Pat. mit starkem Alkoholkonsum (mehr als 10 units/ Woche) 	<ul style="list-style-type: none"> • Def. Fälle: PSA-Anstieg, Entwicklung PCA • Confound-Faktoren gut ausgeschlossen • Kohorte verhältnismäßig zu klein, um genaue Aussagen über PSA-Sensibilität zu treffen • Angaben zu der Sorte des Alkohols fehlen 	<p>Für:</p> <p>a) RGM 0.98 (95 % CI: 0.98-0.99)</p> <p>b) RR 1.04 (95 % CI: 0.99-1.08)</p>
	Gong 2009	1	Einfluss Alkohol auf das PCA-Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • Studie mit 2129 PCA-Fällen und 8791 Kontrollen über ein 7 Jahre Follow-up→Pat. erhöhtes Risiko für aggressive Formen wenn • a) mehr als 4 Drinks/Tag oder an 5 Tagen die Woche Alkohol konsumiert • b) mehr als 50 g Alkohol am Tag 	<ul style="list-style-type: none"> • Daten wurden aus den „Prevention Trial“ genommen→ Finasteride als Placebo-kontrolliertes Interventionsprogramm verabreicht • Keine Angaben zu der Sorte des Alkohols 	<p>Für a) RR 2.17 (95 % CI: 1.42-3.30)</p> <p>Für b) RR 2.01 (95 % CI: 1.33-3.05)</p>
Kohorten	Pi- zent 2009	1	PSA-Level abhängig vom Alkohol?	<ul style="list-style-type: none"> • Studie mit 57 PCA-Pat→ keine Assoziation zwischen erhöhtem Alkoholkonsum und erhöhtem PSA-Level • Gering erhöhtes PSA in Pat. mit erhöhter Bleiserumkonzentration 	<ul style="list-style-type: none"> • Ähnlich der Studie Burton 2012 • Alter Patientenkollektiv: 21-40 Jahre • Kombination mit anderen Umweltfaktoren wie Blei, Cadmium 	Nicht stat. sign.

5.5.11 Fettkonsum/ Diät

Diese sehr große Gruppe von 34 Studien umfasste eine Zusammenfassung aller Faktoren, welche durch die Suchbegriffe „Diet“, „Nutrition“, „Fat“ und „Fatty Acid“, identifiziert wurden. Darauf aufbauend galten diese Arbeiten als eine Bestätigung der Ergebnisse der zuvor beleuchteten Untergruppen. Auffallend war eine Vielzahl von Metaanalysen und Reviews innerhalb dieser Untergruppe, was dem groben und nicht stark einschränkenden Suchbegriffen zu Lasten fiel.

Ein Großteil der Studien befasste sich mit einer Kombinationsuntersuchung vieler verschiedener Einzelkomponenten der Ernährung. Dabei wurde eher auf die Betrachtung der Einzelfaktoren, als vielmehr auf ein Zusammenspiel dieser geachtet. Lediglich die Studien Miller 2012, Walker 2005, Wu 2006, Mori 2009 und Itsiopoulos 2009 untersuchten die Aspekte verschiedener spezieller Diäten. Es wurde vor allem auf die mediterrane und asiatische Küche Wert gelegt.

Ein weiterer wichtiger Schwerpunkt innerhalb dieser großen Untergruppe waren Untersuchungen bezüglich der Aufnahme und dem Verhältnis von n_6 zu n_3 Fettsäuren. Hierbei zeigte sich ein klarer Trend in Richtung mehr n_3 , weniger n_6 , wobei die Ergebnisse durch eine statistische Signifikanz nicht belegbar waren. (Pauwels 2011, Jackson 2012, Williams 2012, Ukoli 2010, Hu 2010, Ritch 2007, Colli 2006) Neben der Art der Diät und dem Verhältnis von n_6 zu n_3 Fettsäuren rückte ein dritter Aspekt in den näheren Betrachtungsfokus innerhalb dieser Gruppe. Neun der 34 Studien (Sebastiano 2012, Davies 2011, Ma 2009, Vat Patten 2008, Arosen 2011, Jackson 2012, Salem 2011, Hi 2010, Walker 2005) befassten sich unter anderem mit der Frage, ob ein geringer Fettkonsum beziehungsweise ein hoher Konsum an tierischen Fetten mit dem Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken assoziiert war. Dabei fanden alle diese Arbeiten eine eindeutig homogene positive Assoziation, mit einer verstärkten Inzidenz und Mortalitätsrate bei Patienten, welche vermehrt Fett und vor allem tierische Fette konsumierten. Dieser Aspekt war mit dem oben gezeigten Ergebnissen aus der Gruppe BMI und Gemüse vereinbar.

Auf Grundlage dieser heterogenen Untergruppe wird auf die Beschreibung einer für diesen Abschnitt repräsentativen Studie verzichtet. Auch konnten keine genauen Angaben zu einer allgemein daraus ableitenden Empfehlung getroffen werden. Lediglich soll darauf hingewiesen werden, dass kein einziges Ergebnis dieser Untergruppe gegensätzlich zu den Ergebnissen die in Abschnitt 5.5.1-5.5.10 beschriebenen Untergruppen anzusehen war. Dieser Unterpunkt wurde daher als Kontrollgruppe für die in Tabelle 28 aufgeführte Empfehlungen angesehen. Auf Grund der Vielzahl an auszuwertenden Studien wird die detaillierte Qualitätsbeurteilung im Anhang gezeigt.

5.6 Update Literatur Januar 2013 bis Oktober 2014

Anhand eines Literaturupdates im Oktober 2014 über den Zeitraum 01/2013- 10/2014 konnten innerhalb der 17 im Detail ausgewerteten Untergruppen 57 neue Referenzen eruiert werden. In der nachfolgenden Darstellung wird die genaue Aufschlüsselung der Ergebnisse gezeigt. Die Suche erfolgte kongruent der Suche der Hauptliteraturstellen, gezeigt im Abschnitt 4.

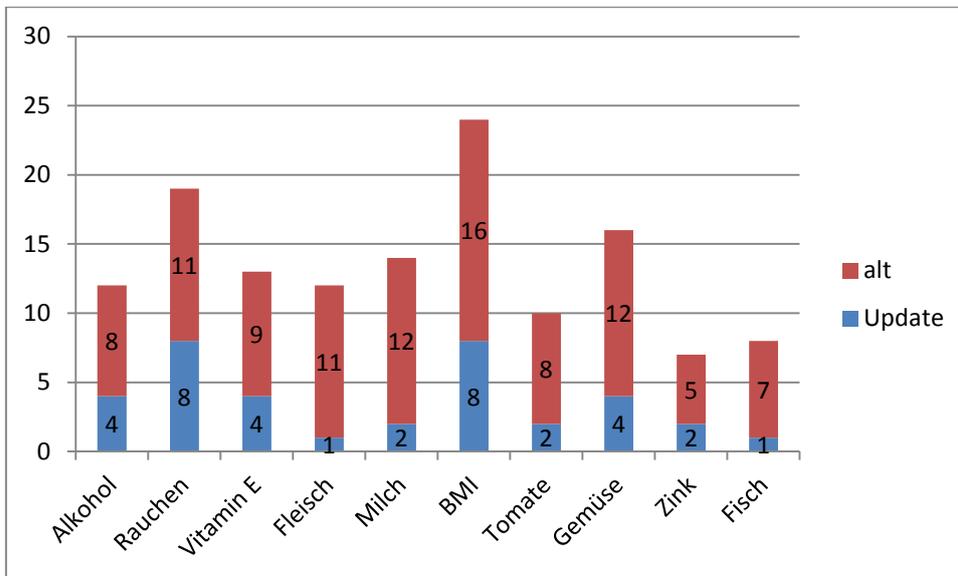


Abb. 13: Literaturupdate 1

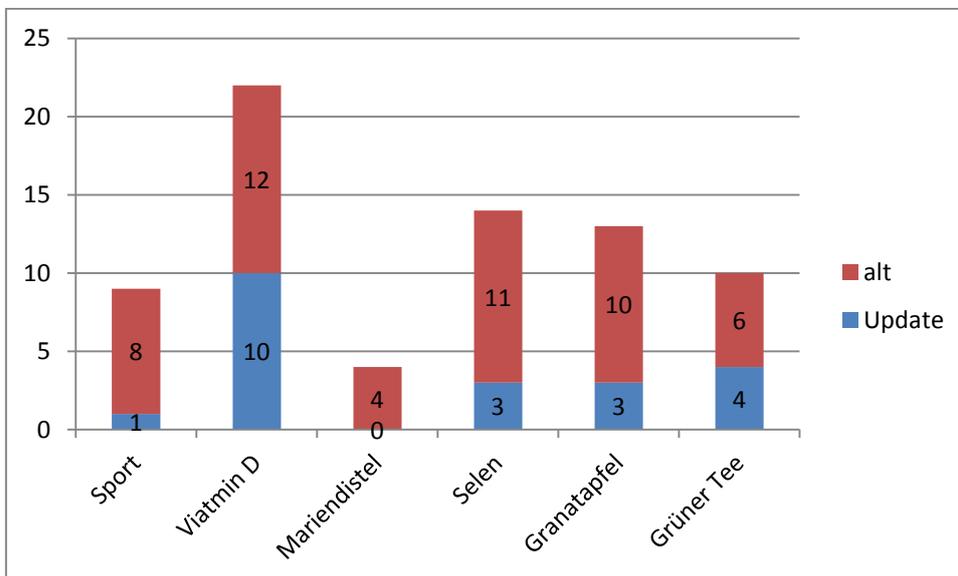


Abb. 14: Literaturupdate 2

Die zwei Diagramme schlüsseln die Verteilung der neuen Literaturstellen auf. Deutlich erkennbar ist, dass innerhalb von fast zwei Jahren im Verhältnis zu der ersten Literatursuche, umfassend sieben Jahre, mehr Studien veröffentlicht wurden. Ein Grund könnte das wachsende Interesse der Bevölkerung an alternativmedizinischen Maßnahmen

sein. So zeigten vor allem die Untergruppen Vitamin D, Rauchen und BMI eine überproportionale Mehrveröffentlichung im Zeitraum 2013-2014.

Anmerkend sei erwähnt, dass die Auswertung der Literatur nur anhand der Abstracts erfolgte, sodass bei einer detaillierten Beurteilung der Referenzen Studien nicht berücksichtigt würden. Somit ist die genaue Anzahl der Studien, gefunden durch das Literaturupdate, wahrscheinlich geringer.

In der Gruppe Sport konnte eine Literaturstelle gefunden werden, welche sich allgemein mit Karzinomen und sportlicher Aktivität beschäftigt. Dabei zeigte sich kongruent zu der detaillierten Auswertung aus dem Abschnitt 5.3., dass sportliche Aktivität protektiv ist.

Innerhalb der Gruppen Selen, Vitamin E und grüner Tee wurden, wie auch in der Detailauswertung, gegensätzliche Erkenntnisse gezeigt, sodass hier auf weitere klärende Evidenz gewartet werden muss. Mariendistel und Granatapfelsaft aus der Gruppe Komplementärmedizin wiesen auch weiterhin wenige Studien auf. Die drei Referenzen der Kategorie Granatapfelsaft legten den Schwerpunkt auf den Effekt und weniger auf die Wirkungsweise. Somit unterstreicht das Literaturupdate die Erkenntnisse aus der Detailauswertung. In der Gruppe Mariendistel konnte keine zusätzliche Studie eruiert werden.

Das Literaturupdate der Gruppen Rauchen, BMI und Vitamin D bekräftigt die Ergebnisse der Detailauswertung. Anhand der großen Menge veröffentlichter Studien in diesen drei Kategorien wird das Interesse an präventiven alternativmedizinischen Verfahren deutlich.

Mangelnde Evidenzen präsentierten sich in den Gruppen Fisch, Fleisch, Tomate und Milch. Die Studien bezogen sich meist auf ein allgemeines Karzinomrisiko oder auf die Entwicklung eines PCA. Keiner dieser neuen Literaturangaben untersuchte Möglichkeiten für eine Tertiärprävention.

Zusammenfassend untermauert das Literaturupdate die Erkenntnisse aus der Detailauswertung und hebt noch einmal das wachsende Interesse an alternativmedizinischen Verfahren um ein PCA und dessen Folgen zu verhindern hervor.

Im Anhang findet sich eine Zusammenfassung der neuen Literaturstellen, aufgeschlüsselt in die jeweiligen Untergruppen.

6 DISKUSSION

6.1 Allgemein

Insgesamt wurden durch das Studiendesign 185 aus 9000 Studien gefunden und in dieser Übersichtsarbeit im Detail bewertet. Auf Grund einer sowohl klinischen als auch statistischen Heterogenität der Studien war die Konzeption einer Metaanalyse nicht möglich. Anstelle dessen wurde eine systematische Übersichtsarbeit erstellt, in welcher die Ergebnisse einer detaillierten und kritischen Einzeluntersuchung unterlagen.

Die Datenselektion innerhalb dieser Übersichtsarbeit wurde anhand vorher festgelegter Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt. Durch die eingangs grob-orientierende Suche „Prostate Cancer and Prevention“ konnte eine Grundlage für die detaillierte Datenselektion geschaffen werden. Die sich jeweils anschließende zweite Suchabfrage in der Datenbank Embase brachte keine neuen Referenzen hervor. Ausgehend von der Datenselektion, basierend allein auf den ersten Reviewer, sollte eine mögliche Begrenzung der Aussagefähigkeit der Ergebnisse beachtet werden. Dennoch gelang es dem Reviewer-Team durch randomisierte Cross-Checks Lücken innerhalb der Evidenz zu schließen.

Die Erstellung einer systematischen Übersichtsarbeit folgt strengen Kriterien, welche innerhalb eines Zusammenschlusses der Universität von York (Center for Reviews and Dissemination 2008) erarbeitet wurden. Hiervon abweichend wurde die detaillierte Qualitätsbeurteilung vorgenommen und nach dem im Abschnitt 4.2.4 beschriebenen Maße durchgeführt. Auf Grund der Vielzahl an zu bewertenden Daten, wurden dementsprechend unter Absprache der mitwirkenden Institute eigene Kriterien erstellt und anhand derer die Studien bewertet. Eckfeiler der detaillierten Datenauswertung, wie Angaben zu der statistischen Signifikanz, wurden getroffen. Für eine Aussage bezüglich der Verwertbarkeit und Umsetzbarkeit der Ergebnisse wäre die detaillierte Auswertung anhand der Kriterien der Universität von York wünschenswert. Die Beurteilung der Studien war auf die Sprachen Englisch und Deutsch limitiert.

Die Auswahl der letztendlich untersuchten Untergruppen fiel dem Reviewerteam innerhalb eines Konsens zu. Orientierend galt hierbei der WCRF Report aus dem Jahr 2007 als Schriftstück für die Auswahl der zu untersuchenden Gruppen. Abweichend hiervon entschied sich das Reviewer Team neue Faktoren (Granatapfel und Mariendistel) zu betrachten. Faktoren, welche eine mangelnde Evidenzlage aufwiesen, wurden wie im Abschnitt 5.2 beschrieben, außen vor gelassen. Somit fielen 15 Referenzbereiche für eine weitere Detailprüfung weg.

Der Anzahl an Studien, die den Endpunkt Prostatakarzinomrezidiv oder Mortalität aufweisen, ist mit ungefähr 38 % als gering anzusehen. Inwieweit sich die Ergebnisse der Auswertung von Studien bezüglich der Primärprävention auf eine Rezidivrisikoreduktion übertragen lässt, könnte anschließend in der Martini-Lifestyle Intervention evaluiert werden.

Bei der Auswertung bezüglich der Verwertbarkeit und Aussagefähigkeit der Evidenz auf hinreichende Empfehlungen sollte die statistische Signifikanz Erwähnung finden. Diese lag bei etwa 50 % unter Berücksichtigung aller Untergruppen. Innerhalb einzelner Gruppen weicht dieser Prozentsatz ab. Dennoch wird anhand dieses geringen Wertes deutlich, dass klare Empfehlungen schwierig zu treffen sind. Dahingehend wäre eine detaillierte Prüfung der Einzelergebnisse wünschenswert. Auf Grund des Datenumfanges konnte diese Prüfung nicht bewerkstelligt werden. Auch die Auswertung von in vivo und in vitro Studien könnte neue Ergebnisse erzielen. Die sich an diese Übersichtsarbeit anschließende Martini-Lifestyle Interventionsstudie ist ein wichtiger Schritt, die Umsetzbarkeit und auch Verwertbarkeit der Empfehlungen für die Allgemeinheit zu prüfen.

13 % der gefundenen Studien stellten sich als randomisierte Interventionsarbeiten dar. Dieser Prozentsatz verdeutlicht, dass hinreichende Untersuchungen, vor allem im Bereich Ernährung, bisweilen fehlen und somit der Ansatz einer ersten Martini-Lifestyle Intervention für das Überprüfen von in Beobachtungsstudien dargestellten Ergebnissen sehr sinnvoll und notwendig ist.

Im Einzelnen werden nun die Ergebnisse der großen Gruppen diskutiert. Dabei werden sowohl die Datenlage, als auch die Bewertung der Evidenz kritisch hinterfragt.

6.2 Gruppe Sport

Durch die Datenselektion wurden acht Studien zur detaillierten Qualitätsbeurteilung herangezogen. Die allgemeine Datenlage präsentierte sich dabei mit fünf Studien, welche eine statistische Signifikanz aufwiesen, als schwach. Auch untersuchte nur eine der acht Arbeiten den Endpunkt Prostatakarzinomrezidiv beziehungsweise Mortalität, sodass der Übertragbarkeit auf das Martini-Lifestyle Programm innerhalb einer Interventionsstudie ein besonderes Augenmerk zukommen muss. Dennoch zeigten alle Studien einen, wenn auch mäßigen, gemeinsamen protektiven Effekt von körperlicher Aktivität. Der WCRF-Report 2007 bestätigte mit zwei Kohortenstudien die schwache Evidenz dieser Gruppe. Hierbei wurde von einer Risikoreduktion von aggressiven Prostatakarzinomformen ausgegangen. Eine konkrete Empfehlung sprach das Gremium nicht aus. Es wurde die „Health Professional Study“ herangezogen, welche in dieser Übersichtsarbeit mit Johnson 2009 ebenfalls Erwähnung fand. Lediglich erwies sich die Datenlage bezüglich des Kolonkarzinoms als evidenzstark, sodass hier von einem definitiv protektiven Effekt

ausgegangen werden sollte. Innerhalb des WCRF-Reports wurde auf Grund der geringen Datenmenge keine Unterscheidung der körperlichen Aktivität in Freizeit oder Beruf vorgenommen. In dieser Übersichtsarbeit kristallisierte sich jedoch heraus, dass eine erhöhte Aktivität am Arbeitsplatz zu einem geringeren Risiko führte. Inwieweit sich dieser Effekt bestätigt, muss in nachfolgenden Studien geklärt werden.

Anmerkend sollte Erwähnung finden, dass sich nicht nur die Datenlage in ihrer Evidenz als schwach erwies, sondern auch die Konzeption einzelner Studien innerhalb dieser Gruppe kontrovers zu begutachten ist. So fehlten bei sieben von acht Studien konkret messbare Angaben zu der körperlichen Fitness anhand des MET-Score Systems. Dadurch war eine objektiv einschätzbare Messung der körperlichen Aktivität nicht möglich. Fragebögen bezüglich der täglichen körperlichen Betätigung sind subjektiv und deshalb wären für das Martini-Lifestyle Interventionsprogramm die Anwendung des MET-Score Systems.

Die Ergebnisse und auch die Evidenz erwiesen sich in dem WCRF-Report und in dieser Übersichtsarbeit als sehr ähnlich, sodass davon auszugehen ist, dass diese Literaturrecherche die vorherigen Ergebnisse bestätigt. Es zeigte sich, dass Sport eher protektiv als schädlich ist, sodass die Empfehlung zu vermehrter körperlicher Fitness gehen sollte. Für genauere Angaben bezüglich der Art und Weise des Sportes wären weitere evidenzstarke Studien, vor allem randomisierte Interventionsstudien, wünschenswert. Nicht zu unterschätzen und auch innerhalb dieser Übersichtsarbeit gezeigt, ist die Verbesserung sekundärer Endpunkte, wie die Lebensqualität bei Patienten, welche vermehrt Sport trieben.

6.3 Gruppe Komplementärmedizin

Innerhalb dieses Abschnittes wurden die Untergruppen Granatapfel, Mariendistel, grüner Tee, Vitamin D und Selen mit insgesamt 43 Studien im Detail ausgewertet. Auffallend war die geringe Anzahl an Studien, welche eine statistische Signifikanz aufwiesen. Im Allgemeinen stellte sich die Datenlage, vor allem in den Untergruppen Granatapfel und Mariendistel, als sehr gering und schwach-evident dar. Der WCRF-Report 2007 griff diese zwei Untergruppen auf Grund mangelnder Studienergebnisse nicht auf. Dennoch gab es, gerade in den letzten fünf Jahren, deutliche Forschungsfortschritte im Bezug auf Granatapfelsaft. Aus diesem Grund wurde innerhalb dieser Übersichtsarbeit auf die Auswertung dieses Aspekts der Komplementärmedizin Wert gelegt. Abweichend von den strengen Ein- und Ausschlusskriterien wurden auch aktuelle in vivo tierexperimentelle Studien mit aufgenommen. Bemerkenswert war hierbei mit acht von insgesamt zehn Arbeiten der Anteil an Studien, welche den Endpunkt Mortalitätsrate beziehungsweise Prostatakarzinomrezidiv untersuchten. Die Wirkung von Granatapfelsaft und Kapseln ein Rezidiv zu verhindern, wurde innerhalb dieser Studien gezeigt. Dennoch, auf Grund der sehr geringen Datenmenge, gerade auch innerhalb der Interventionsstudien mit weniger als 50 Probanden, kann keine genaue Empfehlung ausgesprochen werden. Die Wirkung von

Granatapfelsaft scheint jedoch wahrscheinlich und sollte in größer angelegten Studien vertiefend eruiert werden. Anmerkend sei erwähnt, dass dieser Aspekt der Komplementärmedizin nur mit sehr geringen Nebenwirkungen einher zu gehen scheint.

Die zweite Untergruppe, welche auf Grund der fehlenden Datenlage nicht innerhalb des WCRF-Reports Erwähnung fand, war Mariendistel. Es wurden vier Studien für diese Übersichtsarbeit zur Auswertung herangezogen. Die mangelhafte Evidenz und eine nicht vorhandene statistische Signifikanz der einzelnen Studien ließ keine Empfehlung für die sich anschließende Interventionsstudie zu. Der Forschungsansatz zeigte, vor allem innerhalb präklinischer Studien, Erfolgspotenzial und sollte in groß angelegten Interventionsstudien vertiefend untersucht werden. Im Allgemeinen kristallisierte sich ein schützender Effekt heraus, wobei genauere Angaben nicht zu treffen sind.

Tee, vor allem grüner und schwarzer, ist innerhalb der Literatur viel diskutiert und untersucht. Auch der WCRF-Report traf diesbezüglich Angaben, wobei auf Grund „evidence too limited in amount, consistency or quality“ (WCRF 2005) jeweilige Rückschlüsse aller untersuchten Karzinomformen nicht zu treffen sind. Abweichend hiervon konnte ein protektiver Effekt mit einer Mindestdosis von 600 mg pro Tag von grünem Tee-Extrakt in Kapselform innerhalb dieser Übersichtsarbeit gezeigt werden. Die Anzahl an Probanden war mit 60 zu gering, als dass eine allgemeingültige Empfehlung daraus eruiert wäre. Andere Anwendungsformen, wie Angaben zu Tassen pro Tag als Empfehlung, sind kritisch anzusehen, da die Menge an in Tee wirksamen Katechinen durch unterschiedliche Brühzeiten nicht abschätzbar ist. Das Studiendesign diesbezüglich sollte innerhalb der Arbeiten kritisch hinterfragt werden, da in vier von sechs Studien genaue Angaben zu Tassengröße und Brühzeit fehlten. Die Evidenz bezüglich schwarzem Tee war zu heterogen und schwach, als dass konkrete Rückschlüsse gezogen werden konnten. Es ist zu berücksichtigen, dass die Datenlage mit sechs Studien zu gering für eine Empfehlung ist und somit weitreichende Untersuchungen im Bezug auf das Supplement grüner Tee in Zukunft herangezogen werden sollten.

Vitamin D als Supplement in Form von Cholecalciferol wird innerhalb dieser Gruppe besprochen. Dabei beschäftigten sich ca. 50 % der 12 Studien mit der Frage, ob eine erhöhte Sonnenlichtexposition zu einem geringeren Prostatakarzinomrisiko führe. Der andere Anteil der Arbeiten, welche PSA-Level und Mortalitätsraten bei unterschiedlicher Sonneneinstrahlung bzw. Supplementgabe untersuchten, wiesen viele Surrogat-Parameter, wie dem BMI auf, sodass die Ergebnisse kritisch zu hinterfragen sind. Lediglich eine Studie zeigte, dass die Gabe von 2000 IU Cholecalciferol über einen Zeitraum von mehr als zwölf Monaten zu einer statistisch signifikanten Reduktion des PCA-Rezidivs führt. (Woo 2005) Auf Grund dieser sehr geringen Evidenz ist eine konkrete Empfehlung bezüglich einer Vitamin D Substitution innerhalb dieser Übersichtsarbeit nicht zu treffen. Dieses Erkenntnis spiegelt sich auch in den Ergebnissen des WCRF-Reports wieder, sodass weitere Studien vor allem Interventionsstudien von Nöten sind, um klare Aussagen treffen

zu können. Zu bedenken ist das Ergebnis der Studie Donkena 2011, welche zeigte, dass ab einem Vitamin D Spiegel von mehr als 80 nmol/L ein erhöhtes Risiko an dem PCA zu versterben bestand. Dieser Aspekt sollte bei weiteren Interventionsstudien in Form von Serumspiegelkontrollen Berücksichtigung finden.

Die Untergruppe Selen mit insgesamt elf identifizierten Studien, äußert sich durch eine Dominanz an randomisierten Interventionsstudien (sechs Arbeiten). Es müssen die Einzelresultate kritisch betrachtet werden. So ergab sich bei einer Supplementverabreichung von mehr als 200 µg/d eine erhöhte Toxizität, vergesellschaftet mit einer gesteigerten Drop-out Rate der Patienten und einer vermehrten Rezidivneigung. Aus diesem Grund ist eine Supplementgabe über diesem Wert nicht ratsam. Zu dieser Erkenntnis gelang ebenfalls der WCRF Report im Zusammenhang mit einem gesteigerten Risiko für ein Prostatakarzinom. Es wurde lediglich innerhalb des WCRF-Report eine Interventionsstudie gefunden und ausgewertet. Diese Studie schloss 974 Patienten ein. Dadurch gelang das Gremium zu der Aussage, dass es eine „sehr wahrscheinliche“ Wirksamkeit von Selen-Supplement bei einer Dosis von 200 µg/d gibt. Anschließend an dem WCRF-Report konnte in dieser Übersichtsarbeit die Empfehlung mit neuen weitreichenden Studien untermauert und bekräftigt werden. Davon konnte vor allem die Studie Klein 2011 (SELECT) zusammenhängend mit Vitamin E, diesen Effekt bestärken. Es ist zu beachten, dass der WCRF-Report sich allein auf das Risiko an einem PCA zu erkranken, stützt. Dabei wird die Sekundär-beziehungsweise Tertiärprävention außen vor gelassen. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt, auch innerhalb des WCRF-Reports angesprochen, war die Inzidenz im Zusammenhang mit einem bestimmten Selen-Plasma-Spiegel durch die Aufnahme selenhaltiger Nahrungsmittel. Diese Übersichtsarbeit betrachtete hierbei lediglich 3 Beobachtungsstudien. Anders der WCRF-Report, welcher ein vermehrtes Augenmerk auf diesen Aspekt mit vielen Beobachtungsstudien legte. Die Kernaussage lautete vergleichend übereinstimmend, dass ein erhöhter Selen-Plasma-Spiegel die Inzidenz, vor allem von aggressiven Formen, senkt. Auch hier ist bei Werten über 1,5 ng/ml eine Umkehrung des Effektes zum Negativen zu beachten. Interventionsstudien zu der Aufnahme von selenhaltigen Nahrungsmitteln fehlen sowohl innerhalb dieser Übersichtsarbeit als auch im WCRF-Report. Trotz dieser klaren Evidenz ist eine konkrete Empfehlung nicht aussprechbar. Ein Grund hierfür liegt in der erhöhten Toxizität. Auch konnten nicht alle sechs ausgewerteten Interventionsstudien einen Effekt durch eine statistische Signifikanz bestätigen (lediglich 50 %).

6.4 Gruppe Ernährung

Innerhalb dieser Gruppe wurden 11 Untergruppen mit insgesamt 134 von 185 Studien im Detail ausgewertet. Auffallend ist ein sehr geringer Anteil an Arbeiten, welche die Mortalität-beziehungsweise Rezidivrate untersuchten. Dieser Aspekt spiegelte sich auch durch einen Mangel an Interventionsstudien nieder. Generell sind randomisierte

Interventionsstudien in der Ernährungsmedizin schwierig umzusetzen, da sich die Durchführung, auf Grund mangelnder Überprüfbarkeit der Compliance und Wirkstoffinhalte sehr komplex gestaltet. Deshalb stützt sich die Hauptauswertung in dieser Übersichtsarbeit auf groß angelegten Beobachtungsstudien, wobei vor allem prospektive, nicht populationsbasierte Studien als besonders wertvoll erachtet wurden.

Im Allgemeinen wurden durch diese Übersichtsarbeit die Ergebnisse anderer Erkrankungen hinsichtlich einer Diätempfehlung bestätigt. So zeigte sich, dass eine vermehrt pflanzliche, weniger fettreiche Ernährung protektiv wirkt. Darüber hinaus konnte in dieser Gruppe kein weiteres hilfreiches Supplement eruiert werden, sodass spätere Forschungen von Nöten sind. Diese Gruppe untersuchte sowohl protektive als auch schädliche Faktoren.

Die Untergruppe Rauchen stellte sich mit elf Studien dar. Es konnte durch die Auswertung ein eindeutiges Ergebnis erzielt werden. Die Arbeiten zeichneten sich durch einen hohen Anteil an gut konzipierten prospektiven Beobachtungsstudien aus, welche viele Confounder adjustierten und durch eine hohe Teilnehmerzahl von insgesamt mehr als 90000 bestachen. Auch stimmten die Endpunkte mit der geplanten Martini-Intervention überein. Aufbauend auf dieser Grundlage sollte allen Patienten, welche zum Zeitpunkt der Diagnose noch Zigaretten in jedweder Form konsumieren eine Raucherentwöhnung angeboten werden. Der WCRF-Report ging beim PCA nicht auf diesen Aspekt ein. Dennoch, im Zusammenhang mit anderen Karzinomkrankungen wie dem Bronchialkarzinom, ist das Rauchen als Risikofaktor anzusehen und ein somit nicht zu verachtender Aspekt.

Alkohol, ein weiterer wichtiger Schwerpunkt der Karzinomforschung, wurde auch innerhalb dieser Übersichtsarbeit mit acht Studien ausgewertet. Dabei zeigte sich, dass der übermäßige Alkoholkonsum das Prostatakarzinomrisiko steigerte. Auch konnten einige Arbeiten eruieren, dass der PSA-Spiegel bei übermäßigem Alkoholkonsum sinkt und somit die Diagnostik beeinflusst. Dennoch erschienen mehr als 50 % der Studien in ihrer Evidenz unklar, da genaue Angaben über die Art des Alkohols, den Alkoholgehalt und die Mengen fehlten oder nur unvollständig angegeben wurden. (Rota 2011, Middleton 2009, Burton 2011, Gong 2009) Deshalb ist eine eindeutige Empfehlung, übereinstimmend mit den Ergebnissen des WCRF-Reports, nicht zu formulieren.

Zink als Supplement und auch in Nahrungsmitteln wurde auch im WCRF-Report erwähnt. In dieser Übersichtsarbeit wurden hierfür fünf Studien ausgewertet, wobei vor allem die Inzidenz des Prostatakarzinoms in den Vordergrund gerückt wurde. Auf Grundlage der geringen Anzahl an Arbeiten und in zwei Studien (Van Wijngaarden 2008, Goel 2006) unzureichendem Studiendesign kann keine Empfehlung bezüglich dieser Untergruppe ausgesprochen werden. Innerhalb der Untersuchungen fehlten Angaben zu der Menge an aufgenommenen zinkhaltigen Nahrungsmitteln (Van Wijngaarden 2008) oder die

Teilnehmerzahl war zu gering. (Goel 2006) Auch die Gabe als Supplement sollte kontrovers gesehen und in nachfolgenden vertiefenden Studien genauestens überprüft werden. Deshalb ist auch hier die Empfehlung über eine ausgewogene gesunde Ernährung nicht hinausgehend.

Sowohl Fisch als Lebensmittel als auch die darin enthaltenden ungesättigten Fettsäuren, wie Omega-3-Fettsäuren wurden in sieben Studien in dieser Übersichtsarbeit beleuchtet. Dabei zeigte sich, wie auch in der allgemeinen Auswertung, eine 50 % statistische Signifikanz. Der vergleichende WCRF-Report erzielte ein unschlüssiges Ergebnis und eruierte daraus keine konkrete Empfehlung. Auch wurden innerhalb dieser Übersichtsarbeit keine Angaben zu den unterschiedlichen Fischfettsäuren getroffen, sodass die Evidenz sich mangelhaft präsentierte. Vergleichend mit den Ergebnissen der Arbeit des WCRF konnte in der vorliegenden Übersichtsarbeit keine neuen Erkenntnisse gewonnen werden. Die Datenlage ist mit sieben Studien als sehr gering anzusehen und das Studiendesign einzelner Evidenzen (Szymanski 2010, Gerber 2012, MacLean 2006) sollte kritisch hinterfragt werden. So fehlten Angaben zu der Art und der Zubereitungsform des konsumierten Fisches. Auch Aussagen bezüglich der Aufnahme von Fischfettsäuren in Form von Supplementen können durch diese Übersichtsarbeit nicht getroffen werden, da lediglich zwei Studien (MacLean 2006, Epstein 2012) diesen Effekt untersuchten. Aus diesem Grund kann eine Empfehlung über eine ausgewogene, eher fisch- statt fleischreiche Ernährung nicht hinausgehen.

Der Konsum von Milch/ Milchprodukten und den darin enthaltenden Kalzium wurde innerhalb des WCRF-Reports eingehend beleuchtet. Dabei kam das Gremium durch die Auswertung von insgesamt 48 Studien zu dem Entschluss, dass der Konsum von Milch beziehungsweise Milchprodukten das Risiko an einem PCA, vor allem an einer aggressiven Form zu erkranken, steigert. Die Evidenz wurde dennoch als „limited“ eingestuft. Anders präsentierte sich die Aufnahme von Kalzium durch Milchprodukte. Hierbei kam das Gremium zu dem Konsens, dass ein erhöhter Konsum das Prostatakarzinomrisiko steigert. Dies schlussfolgerten sie anhand von 23 Studien. Dabei sei die Evidenz in sich konstant. Auch innerhalb dieser Übersichtsarbeit konnten durch zwölf Studien die Ergebnisse des WCRF-Reports repliziert werden, wobei die vorliegende Arbeit mehr auf die Reduktion der Rezidiv- und Mortalitätsrate Wert legte. Es zeigte sich, dass der Konsum von Milch und Milchprodukten das Risiko für ein PCA, vor allem aggressive Formen, steigerte, aber der Konsum ab Diagnosestellung unschlüssige Erkenntnisse hervorbrachte. Dieser Aspekt spiegelte sich auch in der Ungleichverteilung von Studien, welche die Primär-beziehungsweise Tertiärprävention untersuchten, wieder. Anders als beim WCRF-Report präsentierte sich der Konsum von Kalzium unschlüssig, sodass genauere Angaben nicht zu treffen sind. Dennoch, durch das Zusammenspiel von den Erkenntnissen des WCRF-Report und dieser Übersichtsarbeit, sollte die Empfehlung zu einem verringerten Konsum von Milch und Milchprodukten ausgesprochen werden. Um

einer Mangelversorgung von Kalzium entgegen zu wirken, sollte man die Kalziumaufnahme als Supplement in Erwägung ziehen, wobei hierfür stichhaltige Studien, welche eine Negativwirkung ausschließen, fehlen.

Gemüse und Obst, vor allem Kreuzblütler wie Brokkoli, fanden innerhalb des WCRF-Reports Erwähnung, wurden aber auf Grund von mangelnder Evidenz als unzureichend bewertet. Diese Übersichtsarbeit greift den Aspekt erneut mit zwölf Studien auf, wobei durch eine Heterogenität der Untersuchungsmethoden der einzelnen Arbeiten Aussagen sowohl über den Obst-als auch über den Gemüsekonsum gemacht wurden. Es ist anzumerken, dass der Endpunkt, das Verhindern eines Rezidivs oder die Senkung der Mortalitätsrate, lediglich die Studie Richman 2012 untersuchte. Aus diesem Grund ist ein Rückschluss auf die sich anschließende Martini-Lifestyle Intervention schwierig. Gerade weil die anderen elf Arbeiten einen eindeutig gemeinsamen protektiven Trend aufzeigten, sollte diese Gruppe näher beleuchtet werden. Inwieweit eine Empfehlung über eine gesunde Ernährung mit fünfmal pro Woche Obst- und Gemüsekonsum hinausgeht, bleibt durch die mangelhafte und heterogene Evidenz fraglich. Der in drei Studien (Richman 2012, Bosetti 2012, Ambrosini 2008) eindeutig, aber nur in der Arbeit Richman 2012 als statistisch signifikant gewertete protektive Trend vom Konsum von Kreuzblütlern, sollte in weiteren Untersuchungen näher betrachtet werden. Welche Inhaltsstoffe und auch welche Menge des Konsums hierfür verantwortlich sind, bleibt durch diese Übersichtsarbeit ungeklärt.

Tomaten und den darin wichtigen Inhaltsstoff Lycopene wurde durch diese Übersichtsarbeit mit acht Studien ausgewertet. Dabei fand das Reviewer-Team keine neuen Erkenntnisse über den WCRF-Report hinausgehend. Lediglich die Betrachtung von einer Studie über die Tertiärprävention (Jatoi 2007) mit einer Teilnehmerzahl von 46 lässt einen Rückschluss der Ergebnisse der Primärpräventionsuntersuchung in geringem Maße zu. Dennoch muss beachtet werden, dass eine einzige Studie für eine evidenzstarke und klare Empfehlung nicht ausreichend ist. Der WCRF-Report stellte durch das Betrachten von insgesamt 42 Studien einen hochwahrscheinlichen protektiven Effekt von Lycopene, aufgenommen vor allem durch zubereitete Tomatenprodukte, dar. Diese Erkenntnis konnte durch die vorliegende Übersichtsarbeit bestätigt werden. Für eine konkrete Empfehlung reicht die Evidenz dennoch nicht aus, da entweder die Kohorten zu klein (Karppi 2009) oder der zu untersuchte Aspekt mit anderen Ernährungskomponenten kombiniert wurde (Kirsh 2006, Jian 2005). Auch die geringe statistische Signifikanz mit zwei zu sechs nicht signifikanten Studien ist problematisch und zeigt, dass weitere Studien, vor allem Interventionsstudien nötig sind um Klarheit über Lycopene zu bekommen. Dies gilt vor allem für die Anwendung dieses Inhaltsstoffes für die Tertiärprävention.

Der BMI als Maß für den Gewichtsstatus eines Menschen wurde mit 16 Studien in dieser Übersichtsarbeit betrachtet. Hierbei sei erwähnt, dass die genaue Unterscheidung zwischen fettfreier Masse und Körperfett nicht getroffen wurde. Somit bleibt fraglich, ob das

Körperfett oder ein zu hoher BMI per se, auch durch viel Muskelmasse, schädlich sind. Dennoch zeigten in dem Grundtenor alle untersuchten Studien einen eindeutig schädlichen Trend, gerade ab einem BMI von 30 kg/m². Auffallend stellte sich ein protektiver Effekt (Discacciati 2012) für lokal begrenzte Prostatakarzinome dar. Die Hypothese besagte somit, dass ein hoher BMI schützend sei, da weniger Männer mit einem hohen BMI zu aggressiven Prostatakarzinomformen tendieren. Inwieweit diese These haltbar ist, muss mit weiteren Studien geklärt werden. Unumstritten ist, dass Patienten mit einem BMI über 30 kg/m², welche ein PCA entwickeln, eine statistisch signifikante Erhöhung der Mortalitätsrate aufwiesen. Dieser Aspekt konnte mit großen Kohortenstudien mit mehr als 129000 Patienten untermauert werden. (Cao 2011, Ma 2008) Somit ist im Bezug auf das Martini-Lifestyle Programm das Anraten einer Gewichtsreduktion auszusprechen. Hierbei verzichtet das Reviewer Team auf eine gezielte Diät. Es wird durch die Empfehlung einer gesunden und ausgewogenen Ernährung das Abnehmen als zusätzlicher Benefit angesehen. Dieser oben beschriebene Aspekt wurde innerhalb des WCRF-Reports betrachtet, aber auf Grund mangelnder Evidenz nicht vertieft. Ein Nebeneffekt, welcher für das Screening auf ein Prostatakarzinom problematisch ist, ist die Tatsache, dass Patienten mit einem erhöhten BMI über 25 kg/m² zu einem niedrigeren PSA-Level im Serum neigten. Damit könnten Prostatakarzinome und deren Rezidive übersehen werden.

Die Gruppe Vitamin E präsentierte sich mit vier Interventionsstudien von insgesamt neun untersuchten Arbeiten. Dabei wurde sowohl die Aufnahme von Vitamin E mit der Nahrung als auch die Gabe von Supplementen in Form von alpha-Tocopherol untersucht. Der WCRF-Report fand durch das Auswerten von 21 Studien einen wahrscheinlich protektiven Effekt von mit Nahrungsmitteln aufgenommenen Vitamin E. Dieser Aspekt konnte nur in geringem Maße in dieser Übersichtsarbeit repliziert werden. Bidoli 2009 unterstrich diese Aussage, dennoch fehlten Angaben zu der Menge und Zubereitungsform der Vitamin E haltigen Nahrungsmittel. Im Bezug auf die Tertiärprävention, welche durch drei Studien (Hoenjet 2005, Hernaddez 2005, Watters 2009) untersucht wurde, konnte nur die Arbeit Watters 2009 durch die Aufnahme eines 50 mg pro Tag alpha-Tocopherol Supplement eine Mortalitätsratensenkung bei einer Kohorte von 1891 Patienten zeigen. Auf Grund dieser geringen Evidenz ist eine Supplementverabreichung nicht empfehlenswert. Die Aufnahme an Vitamin E haltigen Nahrungsmitteln scheint protektiv, für eine klare Empfehlung ist die Evidenzlage aber zu schwach.

Die Aufnahme von rotem Fleisch und die Zubereitungsarten wurden durch elf Studien in dieser Übersichtsarbeit betrachtet. Dabei konnte das Reviewerteam sehr homogene Erkenntnisse aus dieser Untergruppe ziehen. Der WCRF-Report ging hierbei lediglich auf gepökeltes Fleisch ein und zeigte, dass ein erhöhter Konsum zu einem erhöhten Risiko führt. Dieser Aspekt wurde nur ansatzweise in dieser Übersichtsarbeit betrachtet, sodass konkrete Aussagen nicht zu treffen sind. Die statistische Signifikanz mit sieben von elf Studien unterstreicht die homogene Evidenz. Dennoch existiert in Bezug auf das Martini-

Lifestyle Programm nur mit einer Arbeit ein Mangel an Studien, welche sich mit der Tertiärprävention beschäftigten. Somit schloss das Reviewerteam durch das Betrachten der Primärpräventionsstudien auf folgende Aussagen. Es zeigte sich, dass der Konsum von rotem Fleisch, welches bei hohen Temperaturen scharf angebraten wurde, zu vermehrt aggressiven Formen des Prostatakarzinoms führte. Dies stützt sich vor allem auf die Auswertung von Fall-Kontroll-Studien. Hier wäre die Betrachtung prospektiver Kohorten wünschenswert. Dennoch sollten Patienten zu weißem Fleisch oder Fisch tendieren und darauf achten, rotes Fleisch bei niedrigen Temperaturen zuzubereiten und medium zu verzehren.

Die letzte Untergruppe bezieht sich auf Diätkomponenten, welche nicht einzeln sondern als gemeinsames Paket untersucht wurden. Dabei konnten für die Datenauswertung 34 Studien gefunden werden. Diese Untergruppe wurde durch das Reviewerteam nach genauester Begutachtung außen vor gelassen, da die dort gefundenen Ergebnisse die zuvor beschrieben bestätigten. Der WCRF-Report untersuchte die spezielle vegetarische und seventh-day adventist diet, wovon keine einen überzeugenden Effekt zeigen konnte. Fraglich ist die Kombinationsuntersuchung vieler Faktoren, sodass genaue Angaben und Empfehlungen nicht ableitbar sind. Dennoch bestätigte diese Untergruppe, dass eine pflanzliche ausgewogene fettarme Diät das Risiko für ein PCA reduziert. Inwieweit sich dieser Aspekt auf die Reduktion der Rezidiv- und Mortalitätsrate auswirkt, bleibt mit nur 9 Studien, welche diesen Punkt beleuchten, fraglich. Auch fehlen Interventionsstudien um schlüssige Aussagen zu formulieren.

6.5 Schlussfolgerungen und Konsequenzen

Innerhalb dieser Übersichtsarbeit wurde durch die Auswertung von 17 Untergruppen versucht Empfehlungen auszusprechen, welche das Rezidivrisiko eines Prostatakarzinoms zu senken vermag. Durch den sehr geringen Anteil an Studien, welche sich mit der Tertiärprävention beschäftigten, ist eine Verallgemeinerung in dieser Hinsicht nicht möglich. Dennoch konnten einzelne Faktoren identifiziert werden, welche einen sehr wahrscheinlichen protektiven beziehungsweise schädlichen Effekt haben. Konkret wären hier, übereinstimmend mit dem WCRF-Report, die Untergruppe Milch und Selen zu nennen. Problematisch ist jedoch, dass der WCRF-Report lediglich die Primärprävention untersuchte und somit Rückschlüsse für das Martini-Lifestyle Programm schwierig zu treffen sind. Anders als im WCRF-Report oder jüngst der DGE- Report 2012 können klare Empfehlungen, untermauert durch hinreichende Evidenz, durch diese Übersichtsarbeit in den Untergruppen Fleisch und Rauchen getroffen werden. Die anderen Untergruppen zeichnen sich durch eine mangelhafte Datenlage und schwache Evidenz aus, sodass hier weitere Untersuchungen durch Studien wünschenswert sind. Diese Übersichtsarbeit bietet einen ersten Rahmen um ein Interventionsprogramm aufzustellen und dieses in einer groß angelegten Pilotstudie zu testen.

In der untenstehenden Tabelle findet sich eine zusammenfassende Beurteilung der untersuchten Faktoren in Hinsicht auf das Martini-Lifestyle Studiendesign. Hierbei sollte beachtet werden, dass es sich lediglich um Empfehlungen für eine nähere Betrachtung handelt. Inwieweit diese im Alltag Anwendung finden können, sollte durch die Pilotstudie geklärt werden.

Tab. 28: zusammenfassende Empfehlung für das „Martini-Lifestyle Paket“

<i>Hauptgruppe</i>	<i>Empfehlung</i>	<i>Empfehlung ausgeschlossen</i>
<i>Sport</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Fünfmal pro Woche je 60 Minuten moderate sportliche Aktivität, gegebenenfalls in einer Sportgruppe zur Motivation 	
<i>Komplementärmedizin</i>	<ul style="list-style-type: none"> • 200 ml POM-Wonderful Californium Granatapfelsaft täglich • 2000 IU Cholecalciferol täglich • Selen-Supplement (200 µg/d) unter strengster Spiegelkontrolle 	<ul style="list-style-type: none"> • Mariendistel-Supplement • Grüner-Tee-Extrakt als Supplement
<i>Ernährung</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Raucherentwöhnung • Kein täglicher Alkoholkonsum • Dreimal die Woche Fischkonsum • Kein täglicher Milchkonsum • Mindestens fünfmal pro Tag Obst und Gemüse vor allem Kreuzblütler • Gewichtsreduktion auf 25 kg/m² • Weniger rotes Fleisch bei hohen Temperaturen gebraten 	<ul style="list-style-type: none"> • Zink und zinkhaltige Nahrungsmittel • Lycopene-Supplement • Vitamin E-Supplement

7 ZUSAMMENFASSUNG

Das Ziel der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit war es durch eine Literaturrecherche und anschließende systematische Bewertung der Literaturstellen mögliche Lebensstilfaktoren für das „Martini-Lifestyle-Paket“ zu definieren. Das Hauptaugenmerk lag auf alternativmedizinische Anwendungen aus dem Bereich Ernährung, Sport und Komplementärmedizin. Eine sich an diese Arbeit anschließende Pilotstudie soll die Umsetzbarkeit und Erfolgsrate dieser Faktoren im Hinblick auf eine Reduktion der Rezidivraten eines pT3 Prostatakarzinoms prüfen.

Nach einer Durchsicht von 9000 Literaturstellen konnten 185 Studien für eine detaillierte Auswertung herangezogen werden. Auf Grund der Heterogenität der Referenzen untereinander wurde von einer statistischen Auswertung abgesehen. Die Beurteilung erfolgte deskriptiv und gruppiert in 17 Untergruppen.

Keine der untersuchten Studienergebnisse war uneingeschränkt verwertbar. Dennoch konnte trotz geringfügiger Evidenz und voneinander abweichender Randbedingungen der Studien in den einzelnen Untergruppen Tendenzen gezeigt werden, welche für eine Zusammenstellung eines „Martini-Lifestyle-Paketes“ herangezogen werden können.

Wichtige Punkte dieses Programmes könnten eine regelmäßige Fitness mit begleitender Gewichtsreduktion und Umstellung der Ernährungsgewohnheiten sein. Dies beinhaltet weniger Fleisch-, Milch- und Alkoholkonsum, dafür mehr Obst, Gemüse und ungesättigte Fischfettsäuren. Eine Supplementverabreichung in Form von 2000 IU Cholecalciferol, 200 µg Selen und 200 ml Granatapfelsaft am Tag sollte Patienten innerhalb des „Martini-Lifestyle-Paket“ angeboten werden. Aussagen zu einer Supplementverabreichung in Form von Zink, Mariendistel und Vitamin E sind mit der vorliegenden Datenbasis nicht eindeutig zu treffen.

Empfehlungen für die Allgemeinheit vermag diese Übersichtsarbeit nicht zu definieren, weshalb weitere Untersuchungen in Form von Interventionsstudien die Tendenzen verifizieren sollten.

Das auf Grundlage der vorliegenden Übersichtsarbeit gestaltete „Martini-Lifestyle-Paket“ und die sich anschließende Pilotstudie vermag in Zukunft allgemeingültige Empfehlungen aus dem alternativmedizinischen Bereich für das Verhindern eines PCA-Rezidives zu liefern.

8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BMI	Body-Mass Index
bzw.	beziehungsweise
bzgl.	Bezüglich
Ca	Karzinom
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
d	Tag
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
HR	High Ratio
J	Jahr
k. A.	Keine Angaben
Mo	Monat
mögl.	möglich
MRT	Magnetresonanztomographie
OR	Odd Ratio
Pat.	Patienten
PCA	Prostatakarzinom
PSA	Prostata spezifisches Antigen
RKI	Robert Koch Institut
RR	relatives Risiko
stat.	statistisch
sign.	signifikant
tgl.	täglich
WCRF	world cancer research funds
WHO	world health organisation
v.a.	vor allem
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
1	Primärprävention
3	Tertiärprävention

9 LITERATURVERZEICHNIS

9.1 Fachliteratur

1. Ainsworth BE (2011) 2011 Compendium of physical activities: a second update of codes and MET values. *Med sci Sports Exerc.* 43(8):1575-81
2. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, Nordling S, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Palmgren J, Steineck G, Adami HO, Johansson JE (2011) Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine* 364(18):1708-17.
3. Centre for Reviews and Dissemination, University of York (2008) Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care. CRD, University of York.
4. Clark LC, Clark LC, Combs GF, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, et al (1996) Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 276:1957-63.
5. Dennis LK, Dawson DV, Resnick MI. (2002) Vasectomy and the risk of prostate cancer: a metaanalysis examining vasectomy status, age at vasectomy, and time since vasectomy. *Prostate Cancer Prostatic Diss* 5(3):193-203.
6. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL (2009) The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 29(9):1228-42.
7. Gasser, Thomas (2011) *Basiswissen Urologie*, 5. Auflage, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg, 98-109.
8. Harris R, Lohr KN (2002) Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 137(11):917-29.
9. Hautmann, Richard (2010) *Urologie*, 4. Auflage, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg, 238-250.
10. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason M.D, Matveev V, Mottet N, Schmid H-P, van der Kwast T.H, Wiegel T, Zattoni F (2010), Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology.
11. Klotz L (2005) Active surveillance for prostate cancer: for whom? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23(32):8165-9.
12. Krause BJ, Souvatzoglou M, Treiber U (2011) Imaging of prostate cancer with PET/CT and radioactively labeled choline derivatives. *Urol Oncol* .
13. Kushi LH, Byers T, Doyle C, Bandera EV, McCullough M, McTiernan A, Gansler T, Andrews KS, Thun MJ (2006) American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 56(5):254-81.
14. Nadler RB, Loeb S, Roehl K.A, Antenor A, Eggener S, Catalona W.J (2005) Use of 2,6 ng/ml prostate specific antigen prompt for biopsy in men older than 60 years. *J Urol* 174: 215-7.
15. R.B. Shah, M. Zhou (2012) *Prostate Biopsy Interpretation: An illustrated Guide*, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg, 41-54.
16. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Clegg L, Horner MJ, Howlader N, Eisner MP, Reichmann M, Edwards BK (2007) SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004. National Cancer Institute. Section 23: Prostate Cancer.

17. Robert Koch-Institut (RKI) Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) (Hrsg.): Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends, RKI, Berlin (2010).
18. Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA, Catalona WJ (2004) Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *Journal of Urology* 172(3):910-4.
19. S3-Leitlinie PCA, PCA: (2011) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Düsseldorf In: (DGU) Deutsche Gesellschaft für Urologie (Hrsg.).
20. Seitz M, Shukla-Dave A, Bjartell A, Touijer K, Sciarra A, Bastian PJ, Stief C, Hricak H, Graser (2009) Functional magnetic resonance imaging in prostate cancer. *Eur Urol* 55(4):801-14.
21. Sharpe,C.R,Siemiatycki,J. (2001) Case-control study of alcohol consumption and prostate cancer risk in Montreal, Canada. *Cancer Causes Control* 12:589-598
22. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, D'Amico AV, Dmochowski RR, Eton DT, Forman JD, Goldenberg SL, Hernandez J, Higano CS, Kraus SR, Moul JW, Tangen CM (2007) Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *Journal of Urology* 177(6):2106-31.
23. Christian F. Wittekind, Martin Klimpfinger, Leslie H. Sobin (2005) TNM-Atlas:Illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumoren, 5.Auflage, Springer Medizin Verlag Heidelberg, Berlin,Heidelberg, 283-291.
24. World cancer Research fund/American Institute for cancer research (2007) Food, Nutrition, Physical Activity, and Prevention of Cancer:a global Perspective. Washington DC:AICR.
25. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Krebs_gesamt/krebs_gesamt_node.html, am 04.09.2013

9.2 Literaturverzeichnis für Qualitätsbeurteilung

1. Adhami, V.M., N. Khan, and H. Mukhtar (2006) Cancer chemoprevention by pomegranate: laboratory and clinical evidence. *Nutr Cancer* 61: 811-5.
2. Adhami, V.M. and H. Mukhtar (2006) Polyphenols from green tea and pomegranate for prevention of prostate cancer. *Free Radic Res* 40: 1095-104.
3. Albanes, D., et al. (2011) Serum 25-hydroxy vitamin D and prostate cancer risk in a large nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20: 1850-60.
4. Alexander, D.D., et al. (2010) A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat intake and prostate cancer. *Nutr J* 9: 50.
5. Algotar, A.M., et al. (2011) Association of obesity and smoking with PSA and PSA velocity in men with prostate cancer. *Am J Mens Health* 5: 272-8.
6. Alkhenizan, A. and K. Hafez (2007) The role of vitamin E in the prevention of cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Saudi Med* 27:409-14.
7. Ambrosini, G.L., et al. (2008) Fruit, vegetable, vitamin A intakes, and prostate cancer risk. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 11(1): 61-6.
8. Amling, C.L. (2005) Relationship between obesity and prostate cancer. *Curr Opin Urol* 15(3): 167-71.
9. Aronson, W.J., et al. (2010) Growth inhibitory effect of low fat diet on prostate cancer cells: results of a prospective, randomized dietary intervention trial in men with prostate cancer. *J Urol* 183(1): 345-50.
10. Arranz, S., et al. (2012) Wine, beer, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease and cancer. *Nutrients* 4(7): 759-81.
11. Aune, D., et al. (2009) Fruits, vegetables and the risk of cancer: a multisite case-control study in Uruguay. *Asian Pac J Cancer Prev* 10(3): 419-28.
12. Baron, J.A., et al. (2005) Risk of prostate cancer in a randomized clinical trial of Kalzium supplementation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14(3): 586-9.
13. Beer, T.M., et al. (2006) Effect of calcitriol on prostate-specific antigen in vitro and in humans. *Clin Cancer Res* 12(9): 2812-6.
14. Bettuzzi, S., et al. (2006) Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with high-grade prostate intraepithelial neoplasia: a preliminary report from a one-year proof-of-principle study. *Cancer Res* 66(2): 1234-40.
15. Bidoli, E., et al. (2009) Dietary vitamins E and C and prostate cancer risk. *Acta Oncol* 48(6): 890-4.
16. Boscoe, F.P. and M.J. Schymura (2006) Solar ultraviolet-B exposure and cancer incidence and mortality in the United States 1993-2002. *BMC Cancer* 6: 264.
17. Breslow, R.A., et al. (2011) Prospective study of alcohol consumption quantity and frequency and cancer-specific mortality in the US population. *Am J Epidemiol* 174(9): 1044-53.
18. Burton, A.J., et al. (2012) Associations of Lifestyle Factors and Anthropometric Measures with Repeat PSA Levels During Active Surveillance/Monitoring. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21(10): 1877-85.
19. Butler, L.M., et al. (2009) Cigarette smoking and risk of prostate cancer among Singapore Chinese. *Cancer Causes Control* 20(10): 1967-74.
20. Cao, Y. and J. Ma (2011) Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res* 4(4): 486-501.
21. Chan, R., K. Lok, and J. Woo (2009) Prostate cancer and vegetable consumption. *Mol Nutr Food Res* 53(2): 201-16.

22. Chavarro, J.E., et al. (2008) A prospective study of trans-fatty acid levels in blood and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(1): 95-101.
23. Chen, Y.C., et al. (2005) Diet, vegetarian food and prostate carcinoma among men in Taiwan. *Br J Cancer* 93(9): 1057-61.
24. Cimino, S., et al. (2012) Dietary patterns and prostatic diseases. *Front Biosci (Elite Ed)* 4: 195-204.
25. Colli, J.L. and A. Colli (2006) International comparisons of prostate cancer mortality rates with dietary practices and sunlight levels. *Urol Oncol* 24(3): 185-94.
26. Davies, N.J., L. Batehup, and R. Thomas (2011) The role of diet and physical activity in breast, colorectal, and prostate cancer survivorship: a review of the literature. *Br J Cancer* 8(105): 423.
27. Davis-Searles, P.R., et al. (2005) Milk thistle and prostate cancer: differential effects of pure flavonolignans from *Silybum marianum* on antiproliferative end points in human prostate carcinoma cells. *Cancer Res* 65(10): 4448-57.
28. De Nunzio, C., et al. (2012) The correlation between metabolic syndrome and prostatic diseases. *Eur Urol* 61(3): 560-70.
29. De Stefani, E., et al. (2012) Processed meat consumption and risk of cancer: a multisite case-control study in Uruguay. *Br J Cancer* 107(9): 1584-8.
30. Deneo-Pellegrini, H., et al. (2012) Food groups and risk of prostate cancer: a case-control study in Uruguay. *Cancer Causes Control* 23(7): 1031-8.
31. Donkena, K.V. and C.Y. Young (2011) Vitamin d, sunlight and prostate cancer risk. *Adv Prev Med* 2011: 281863.
32. Eichholzer, M., et al. (2005) Body mass index and the risk of male cancer mortality of various sites: 17-year follow-up of the Basel cohort study. *Swiss Med Wkly* 135(1-2): 27-33.
33. Epstein, M.M., et al. (2011) Dietary zinc and prostate cancer survival in a Swedish cohort. *Am J Clin Nutr* 93(3): 586-93.
34. Epstein, M.M., et al. (2012) Dietary Fatty Acid intake and prostate cancer survival in orebro county, sweden. *Am J Epidemiol* 176(3): 240-52.
35. Fang, F., et al. (2011) Prediagnostic plasma vitamin D metabolites and mortality among patients with prostate cancer. *PLoS One* 6(4): 18625.
36. Fesinmeyer, M.D., et al. (2009) Effect of population trends in body mass index on prostate cancer incidence and mortality in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(3): 808-15.
37. Figg, W.D., 2nd (2012) How do you want your steak prepared? The impact of meat consumption and preparation on prostate cancer. *Cancer Biol Ther* 13(12): 1141-2.
38. Flaig, T.W., et al. (2010) A study of high-dose oral silybin-phytosome followed by prostatectomy in patients with localized prostate cancer. *Prostate* 70(8): 848-55.
39. Flaig, T.W., et al. (2007) A phase I and pharmacokinetic study of silybin-phytosome in prostate cancer patients. *Invest New Drugs* 25(2): 139-46.
40. Fleshner, N.E., et al. (2011) Progression from high-grade prostatic intraepithelial neoplasia to cancer: a randomized trial of combination vitamin-E, soy, and selenium. *J Clin Oncol* 29(17): 2386-90.
41. Fowke, J.H., et al. (2012) Obesity, body composition, and prostate cancer. *BMC Cancer* 12(1): 23.
42. Gallus, S., et al. (2006) Milk, dairy products and cancer risk (Italy). *Cancer Causes Control* 17(4): 429-37.
43. Gallus, S., et al. (2007) Dietary zinc and prostate cancer risk: a case-control study from Italy. *Eur Urol* 52(4): 1052-6.
44. Garland, C.F., et al. (2009) Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann Epidemiol* 19(7): 468-83.

45. Gaziano, J.M., et al. (2009) Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 301(1): 52-62.
46. Gilbert, R., et al. (2012) Associations of circulating retinol, vitamin E, and 1,25-dihydroxyvitamin D with prostate cancer diagnosis, stage, and grade. *Cancer Causes Control* 23(11): 1865-73.
47. Gilbert, R., et al. (2009) Life course sun exposure and risk of prostate cancer: population-based nested case-control study and meta-analysis. *Int J Cancer* 125(6): 1414-23.
48. Goel, T. and S.N. Sankhwar (2006) Comparative study of zinc levels in benign and malignant lesions of the prostate. *Scand J Urol Nephrol* 40(2): 108-12.
49. Gong, Z., et al. (2008) Cigarette smoking and prostate cancer-specific mortality following diagnosis in middle-aged men. *Cancer Causes Control* 19(1): 25-31.
50. Gong, Z., et al. (2009) Alcohol consumption, finasteride, and prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer* 115(16): 3661-9.
51. Graf, T.N., et al. (2007) Gram-scale purification of flavonolignan diastereoisomers from *Silybum marianum* (Milk Thistle) extract in support of preclinical in vivo studies for prostate cancer chemoprevention. *Planta Med* 73(14): 1495-501.
52. Grant, W.B., C.F. Garland, and E.D. Gorham (2007) An estimate of cancer mortality rate reductions in Europe and the US with 1,000 IU of oral vitamin D per day. *Recent Results Cancer Res* 174: 225-34.
53. Grant, W.B. and A.N. Peiris (2012) Differences in vitamin D status may account for unexplained disparities in cancer survival rates between African and white Americans. *Dermatoendocrinol* 4(2): 85-94.
54. Gray, M.A., et al. (2005) Environmental exposure to trace elements and prostate cancer in three New Zealand ethnic groups. *Int J Environ Res Public Health* 2(3-4): 374-84.
55. Hebert, J.R., et al. (2011) A diet, physical activity, and stress reduction intervention in men with rising prostate-specific antigen after treatment for prostate cancer. *Cancer Epidemiol*,
56. Hernaandez, J., et al. (2005) The modulation of prostate cancer risk with alpha-tocopherol: a pilot randomized, controlled clinical trial. *J Urol* 174(2): 519-22.
57. Hoenjet, K.M., et al. (2005) Effect of a nutritional supplement containing vitamin E, selenium, vitamin c and coenzyme Q10 on serum PSA in patients with hormonally untreated carcinoma of the prostate: a randomised placebo-controlled study. *Eur Urol* 47(4): 433-9; discussion 439-40.
58. Hori, S., E. Butler, and J. McLoughlin (2011) Prostate cancer and diet: food for thought? *BJU Int* 107(9): 1348-59.
59. Hu, J., et al. (2010) Nutrients and risk of prostate cancer. *Nutr Cancer* 62(6): 710-8.
60. Hu, J., et al. (2011) Salt, processed meat and the risk of cancer. *Eur J Cancer Prev* 20(2): 132-9.
61. Huncharek, M., J. Muscat, and B. Kupelnick (2008) Dairy products, dietary Kalzium and vitamin D intake as risk factors for prostate cancer: a meta-analysis of 26,769 cases from 45 observational studies. *Nutr Cancer* 60(4): 421-41.
62. Hurst, R., et al. (2012) Selenium and prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 96(1): 111-22.
63. Ilic, D., K.M. Forbes, and C. Hased (2011) Lycopene for the prevention of prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 11: CD008007.
64. Itsiopoulos, C., A. Hodge, and M. Kaimakamis (2009) Can the Mediterranean diet prevent prostate cancer? *Mol Nutr Food Res* 53(2): 227-39.

65. Jackson, M.D., et al. (2012) Associations of whole-blood fatty acids and dietary intakes with prostate cancer in Jamaica. *Cancer Causes Control* 23(1): 23-33.
66. Jatoi, A., et al. (2007) A tomato-based, lycopene-containing intervention for androgen-independent prostate cancer: results of a Phase II study from the North Central Cancer Treatment Group. *Urology* 69(2): 289-94.
67. Jeon, K.P., et al. (2012) Prostate cancer in patients with metabolic syndrome is associated with low grade Gleason score when diagnosed on biopsy. *Korean J Urol* 53(9): 593-7.
68. Jian, L., et al. (2005) Do dietary lycopene and other carotenoids protect against prostate cancer? *Int J Cancer* 113(6): 1010-4.
69. Jian, L., et al. (2005) Moderate physical activity and prostate cancer risk: a case-control study in China. *Eur J Epidemiol* 20(2): 155-60.
70. John, E.M., et al. (2011) Meat consumption, cooking practices, meat mutagens, and risk of prostate cancer. *Nutr Cancer* 63(4): 525-37.
71. Johnsen, N.F., et al. (2009) Physical activity and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Int J Cancer* 125(4): 902-8.
72. Joshi, A.D., et al. (2012) Red meat and poultry, cooking practices, genetic susceptibility and risk of prostate cancer: results from the California Collaborative Prostate Cancer Study. *Carcinogenesis*.
73. Karppi, J., et al. (2009) Serum lycopene and the risk of cancer: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor (KIHD) study. *Ann Epidemiol* 19(7): 512-8.
74. Kenfield, S.A., et al. (2011) Smoking and prostate cancer survival and recurrence. *JAMA* 305(24): 2548-55.
75. Kesse, E., et al. (2006) Dairy products, Kalzium and phosphorus intake, and the risk of prostate cancer: results of the French prospective SU.VI.MAX (Supplementation en Vitamines et Mineraux Antioxydants) study. *Br J Nutr* 95(3): 539-45.
76. Khan, N., V.M. Adhami, and H. Mukhtar (2009) Review: green tea polyphenols in chemoprevention of prostate cancer: preclinical and clinical studies. *Nutr Cancer* 61(6): 836-41.
77. Kirsh, V.A., et al. (2006) Supplemental and dietary vitamin E, beta-carotene, and vitamin C intakes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 98(4): 245-54.
78. Kirsh, V.A., et al. (2006) A prospective study of lycopene and tomato product intake and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15(1): 92-8.
79. Klein, E.A., et al. (2011) Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 306(14): 1549-56.
80. Koralek, D.O., et al. (2006) A prospective study of dietary alpha-linolenic acid and the risk of prostate cancer (United States). *Cancer Causes Control* 17(6): 783-91.
81. Koyama, S., et al. (2010) Pomegranate extract induces apoptosis in human prostate cancer cells by modulation of the IGF-IGFBP axis. *Growth Horm IGF Res* 20(1): 55-62.
82. Kristal, A.R., et al. (2011) Serum lycopene concentration and prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20(4): 638-46.
83. Kurahashi, N., et al. (2008) Dairy product, saturated fatty acid, and Kalzium intake and prostate cancer in a prospective cohort of Japanese men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(4): 930-7.
84. Leitzmann, M.F. (2011) Physical activity and genitourinary cancer prevention. *Recent Results Cancer Res* 186: 43-71.

85. Lewis, J.E., et al. (2009) Intake of plant foods and associated nutrients in prostate cancer risk. *Nutr Cancer* 61(2): 216-24.
86. Li, W.Q., et al. (2010) Citrus consumption and cancer incidence: the Ohsaki cohort study. *Int J Cancer* 127(8): 1913-22.
87. Li, X.M., et al. (2008) Mass screening-based case-control study of diet and prostate cancer in Changchun, China. *Asian J Androl* 10(4): 551-60.
88. Liu, Y., et al. (2011) Does physical activity reduce the risk of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 60(5): 1029-44.
89. Ma, J., et al. (2008) Prediagnostic body-mass index, plasma C-peptide concentration, and prostate cancer-specific mortality in men with prostate cancer: a long-term survival analysis. *Lancet Oncol* 9(11): 1039-47.
90. Ma, R.W. and K. Chapman (2009) A systematic review of the effect of diet in prostate cancer prevention and treatment. *J Hum Nutr Diet* 22(3): 187-99.
91. MacLean, C.H., et al. (2006) Effects of omega-3 fatty acids on cancer risk: a systematic review. *JAMA* 295(4): 403-15.
92. Magura, L., et al. (2008) Hypercholesterolemia and prostate cancer: a hospital-based case-control study. *Cancer Causes Control* 19(10): 1259-66.
93. Major, J.M., et al. (2011) Patterns of meat intake and risk of prostate cancer among African-Americans in a large prospective study. *Cancer Causes Control* 22(12): 1691-8.
94. Malik, A., et al. (2005) Pomegranate fruit juice for chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(41): 14813-8.
95. Malik, A. and H. Mukhtar (2006) Prostate cancer prevention through pomegranate fruit. *Cell Cycle* 5(4): 371-3.
96. Marshall, J.R. (2012) Diet and prostate cancer prevention. *World J Urol* 30(2): 157-65.
97. Marshall, J.R., et al. (2011) Phase III trial of selenium to prevent prostate cancer in men with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: SWOG S9917. *Cancer Prev Res (Phila)* 4(11): 1761-9.
98. McCann, S.E., et al. (2005) Intakes of selected nutrients, foods, and phytochemicals and prostate cancer risk in western New York. *Nutr Cancer* 53(1): 33-41.
99. McGrowder, D.A., L.A. Jackson, and T.V. Crawford (2012) Prostate cancer and metabolic syndrome: is there a link? *Asian Pac J Cancer Prev* 13(1): 1-13.
100. Middleton Fillmore, K., et al. (2009) Alcohol use and prostate cancer: a meta-analysis. *Mol Nutr Food Res* 53(2): 240-55.
101. Miller, P.E., et al. (2012) Dietary patterns differ between urban and rural older, long-term survivors of breast, prostate, and colorectal cancer and are associated with body mass index. *J Acad Nutr Diet* 112(6): 824-31.
102. Montague, J.A., et al. (2012) Green and black tea intake in relation to prostate cancer risk among Singapore Chinese. *Cancer Causes Control*.
103. Moon, H.K., C.Y. Kim, and S.W. Lee (2009) Exploratory correlations of dietary nutrients with prostate cancer mortality using over two decades of observations in Korea. *Mol Nutr Food Res* 53(2): 185-90.
104. Moreira, D.M., et al. (2010) Association of cigarette smoking with interval to biochemical recurrence after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *Urology* 76(5): 1218-23.
105. Mori, M., et al. (2009) Traditional Japanese diet and prostate cancer. *Mol Nutr Food Res* 53(2): 191-200.
106. Muecke, R., et al. (2009) Whole blood selenium levels (WBSL) in patients with prostate cancer (PC), benign prostatic hyperplasia (BPH) and healthy male

- inhabitants (HMI) and prostatic tissue selenium levels (PTSL) in patients with PC and BPH. *Acta Oncol* 48(3): 452-6.
107. Nagata, Y., et al. (2007) Dietary isoflavones may protect against prostate cancer in Japanese men. *J Nutr* 137(8): 1974-9.
 108. Naito, M., et al. (2012) Association of obesity and diabetes with serum prostate-specific antigen levels in Japanese males. *Nagoya J Med Sci* 74(3-4): 285-92.
 109. Neuhauser, M.L., et al. (2009) Dietary supplement use and prostate cancer risk in the Carotene and Retinol Efficacy Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(8): 2202-6.
 110. Ngo, T.C., et al. (2011) Smoking and adverse outcomes at radical prostatectomy. *Urol Oncol*.
 111. Nguyen, M.M., et al. (2012) Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of polyphenon E in prostate cancer patients before prostatectomy: evaluation of potential chemopreventive activities. *Cancer Prev Res (Phila)* 5(2): 290-8.
 112. Niclis, C., et al. (2012) Dietary habits and prostate cancer prevention: a review of observational studies by focusing on South America. *Nutr Cancer* 64(1): 23-33.
 113. Oh, J.J., et al. (2012) Significance of smoking status regarding outcomes after radical prostatectomy. *Int Urol Nephrol* 44(1): 119-24.
 114. O'Malley, R.L. and S.S. Taneja (2006) Obesity and prostate cancer. *Can J Urol* 13 Suppl 2: 11-7.
 115. Paller, C.J., et al. (2012) A randomized phase II study of pomegranate extract for men with rising PSA following initial therapy for localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*.
 116. Pantuck, A.J., et al. (2006) Phase II study of pomegranate juice for men with rising prostate-specific antigen following surgery or radiation for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 12(13): 4018-26.
 117. Park, S.Y., et al. (2012) Serum zinc and prostate cancer risk in a nested case-control study: The multiethnic cohort. *Prostate*.
 118. Park, Y., et al. (2007) Calcium, dairy foods, and risk of incident and fatal prostate cancer: the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol* 166(11): 1270-9.
 119. Pauwels, E.K. (2011) The protective effect of the Mediterranean diet: focus on cancer and cardiovascular risk. *Med Princ Pract* 20(2): 103-11.
 120. Bosetti, C., et al. (2012) Cruciferous vegetables and cancer risk in a network of case-control studies. *Ann Oncol* 23(8): 2198-203.
 121. Discacciati, A. N. Orsini, and A. Wolk (2012) Body mass index and incidence of localized and advanced prostate cancer--a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol* 23(7): 1665-71.
 122. Gerber, M. (2012) Omega-3 fatty acids and cancers: a systematic update review of epidemiological studies. *Br J Nutr* 107(2): S228-39.
 123. Haggstrom, C., et al. (2012) Prospective study on metabolic factors and risk of prostate cancer. *Cancer* 22(10): 27677.
 124. Huncharek, M., et al. (2010) Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *Am J Public Health* 100(4): 693-701.
 125. Key, T.J. (2011) Fruit and vegetables and cancer risk. *Br J Cancer* 104(1): 6-11.
 126. Laake, I., et al. (2012) Intake of trans fatty acids from partially hydrogenated vegetable and fish oils and ruminant fat in relation to cancer risk. *Int J Cancer* 23(10): 27737.
 127. Liu, B., et al. (2012) Cruciferous vegetables intake and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Int J Urol* 19(2): 134-41.

128. Pettersson, A., et al. (2012) Milk and dairy consumption among men with prostate cancer and risk of metastases and prostate cancer death. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21(3): 428-36.
129. Zuccolo, L., et al. (2012) Alcohol consumption and PSA-detected prostate cancer risk - a case-control nested in the protect study. *Int J Cancer* 1(10): 27877.
130. Peters, U., et al. (2007) Serum lycopene, other carotenoids, and prostate cancer risk: a nested case-control study in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16(5): 962-8.
131. Pizent, A., et al. (2009) Prostate-specific antigen (PSA) in serum in relation to blood lead concentration and alcohol consumption in men. *Arh Hig Rada Toksikol* 60(1): 69-78.
132. Porter, M.P. and J.L. Stanford (2005) Obesity and the risk of prostate cancer. *Prostate* 62(4): 316-21.
133. Poudel, B., et al. (2012) Prostate biomarkers with reference to body mass index and duration of prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 13(5): 2149-52.
134. Punnen, S., et al. (2011) Impact of meat consumption, preparation, and mutagens on aggressive prostate cancer. *PLoS One* 6(11): 27711.
135. Raimondi, S., et al. (2010) Diet and prostate cancer risk with specific focus on dairy products and dietary Kalzium: a case-control study. *Prostate* 70(10): 1054-65.
136. Rettig, M.B., et al. (2008) Pomegranate extract inhibits androgen-independent prostate cancer growth through a nuclear factor-kappaB-dependent mechanism. *Mol Cancer Ther* 7(9): 2662-71.
137. Richman, E.L., P.R. Carroll, and J.M. Chan (2012) Vegetable and fruit intake after diagnosis and risk of prostate cancer progression. *Int J Cancer* 131(1): 201-10.
138. Richman, E.L., et al. (2012) Choline intake and risk of lethal prostate cancer: incidence and survival. *Am J Clin Nutr* 96(4): 855-63.
139. Richman, E.L., et al. (2010) Intakes of meat, fish, poultry, and eggs and risk of prostate cancer progression. *Am J Clin Nutr* 91(3): 712-21.
140. Ritch, C.R., et al. (2007) Dietary fatty acids correlate with prostate cancer biopsy grade and volume in Jamaican men. *J Urol* 177(1):97-101.
141. Rota, M., et al. (2011) Alcohol consumption and prostate cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *Eur J Cancer Prev*.
142. Sala-Vila, A. and P.C. Calder (2011) Update on the relationship of fish intake with prostate, breast, and colorectal cancers. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 51(9): 855-71.
143. Salem, S., et al. (2011) Major dietary factors and prostate cancer risk: a prospective multicenter case-control study. *Nutr Cancer* 63(1): 21-7.
144. Sartippour, M.R., et al. (2008) Ellagitannin-rich pomegranate extract inhibits angiogenesis in prostate cancer in vitro and in vivo. *Int J Oncol* 32(2): 475-80.
145. Schultz, C., M. Meier, and H.P. Schmid (2011) Nutrition, dietary supplements and adenocarcinoma of the prostate. *Maturitas* 70(4): 339-42.
146. Schwartz, G.G. (2005) Vitamin D and the epidemiology of prostate cancer. *Semin Dial* 18(4): 276-89.
147. Sebastiano, C., et al. (2012) Dietary patterns and prostatic diseases. *Front Biosci* 4: p. 195-204.
148. Shafique, K., et al. (2012) Cholesterol and the risk of grade-specific prostate cancer incidence: evidence from two large prospective cohort studies with up to 37 years' follow up. *BMC Cancer* 12: 25.
149. Shahr, S., et al. (2011) Roles of diet, lifetime physical activity and oxidative DNA damage in the occurrence of prostate cancer among men in Klang Valley, Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev* 12(3): 605-11.

150. Ferris-Tortajada, J., et al. (2011) Dietetic Factors Associated With Prostate Cancer. Protective Effects of Mediterranean Diet. *Actas Urol Esp*.
151. Stacewicz-Sapuntzakis, M., et al. (2008) Correlations of dietary patterns with prostate health. *Mol Nutr Food Res* 52(1): 114-30.
152. Stratton, M.S., et al. (2010) Oral selenium supplementation has no effect on prostate-specific antigen velocity in men undergoing active surveillance for localized prostate cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 3(8): 1035-43.
153. Sunny, L. (2005) A low fat diet rich in fruits and vegetables may reduce the risk of developing prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 6(4): 490-6.
154. Szymanski, K.M., D.C. Wheeler, and L.A. Mucci (2010) Fish consumption and prostate cancer risk: a review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 92(5): 1223-33.
155. Taira, A.V., et al. (2012) Prognostic importance of tobacco use in men receiving definitive prostate brachytherapy. *Brachytherapy*.
156. Torfadottir, J.E., et al. (2012) Milk intake in early life and risk of advanced prostate cancer. *Am J Epidemiol* 175(2): 144-53.
157. Trump, D.L., et al. (2006) Phase II trial of high-dose, intermittent calcitriol (1,25 dihydroxyvitamin D3) and dexamethasone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer* 106(10): 2136-42.
158. Tsavachidou, D., et al. (2009) Selenium and vitamin E: cell type- and intervention-specific tissue effects in prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 101(5): 306-20.
159. Tulloch-Reid, M.K., et al. (2011) Body mass index and prostate specific antigen levels in Jamaican men. *West Indian Med J* 60(3): 316-21.
160. Ukoli, F.A., et al. (2010) The association of plasma fatty acids with prostate cancer risk in African Americans and Africans. *J Health Care Poor Underserved* 21(1 Suppl): 127-47.
161. Van Patten, C.L., J.G. de Boer, and E.S. Tomlinson Guns (2008) Diet and dietary supplement intervention trials for the prevention of prostate cancer recurrence: a review of the randomized controlled trial evidence. *J Urol* 180(6): 2314-21.
162. van Wijngaarden, E., E.A. Singer, and G.S. Palapattu (2008) Prostate-specific antigen levels in relation to cadmium exposure and zinc intake: results from the 2001-2002 National Health and Nutrition Examination Survey. *Prostate* 68(2): 122-8.
163. Venkitaraman, R., et al. (2010) Serum micronutrient and antioxidant levels at baseline and the natural history of men with localised prostate cancer on active surveillance. *Tumour Biol* 31(2): 97-102.
164. Vidlar, A., et al. (2010) The safety and efficacy of a silymarin and selenium combination in men after radical prostatectomy - a six month placebo-controlled double-blind clinical trial. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 154(3): 239-44.
165. Vieth, R., et al. (2006) Rise in prostate-specific antigen in men with untreated low-grade prostate cancer is slower during spring-summer. *Am J Ther* 13(5): 394-9.
166. Vlajinac, H., et al. (2010) Nutrition and prostate cancer. *J BUON* 15(4): 698-703.
167. P., et al. (2012) Green tea and green tea catechin extracts: An overview of the clinical evidence. *Maturitas* 14(12): 00270-8.
168. Walker, M., et al. (2005) Dietary patterns and risk of prostate cancer in Ontario, Canada. *Int J Cancer* 116(4): 592-8.
169. Wallstrom, P., et al. (2007) A prospective study on dietary fat and incidence of prostate cancer (Malmo, Sweden). *Cancer Causes Control* 18(10): 1107-21.
170. Wang, L., et al. (2011) Cellular and molecular mechanisms of pomegranate juice-induced anti-metastatic effect on prostate cancer cells. *Integr Biol (Camb)* 3(7): 742-54.

171. Warren, G.W., et al. (2012) Smoking at diagnosis and survival in cancer patients. *Int J Cancer*.
172. Watters, J.L., et al. (2009) Associations between alpha-tocopherol, beta-carotene, and retinol and prostate cancer survival. *Cancer Res* 69(9): 3833-41.
173. Wei, M.Y. and E.L. Giovannucci (2012) Lycopene, Tomato Products, and Prostate Cancer Incidence: A Review and Reassessment in the PSA Screening Era. *J Oncol* 271063: 28.
174. Weinmann, S., et al. (2010) Medical history, body size, and cigarette smoking in relation to fatal prostate cancer. *Cancer Causes Control* 21(1): 117-25.
175. Williams, C.D., et al. (2011) A high ratio of dietary n-6/n-3 polyunsaturated fatty acids is associated with increased risk of prostate cancer. *Nutr Res* 31(1): 1-8.
176. Wilson, K.M., et al. (2012) Dietary acrylamide and risk of prostate cancer. *Int J Cancer* 131(2): 479-87.
177. Woo, T.C., et al. (2005) Pilot study: potential role of vitamin D (Cholecalciferol) in patients with PSA relapse after definitive therapy. *Nutr Cancer* 51(1): 32-6.
178. Wright, M.E., et al. (2011) Estimated phytanic acid intake and prostate cancer risk: A prospective cohort study. *Int J Cancer*.
179. Wright, M.E., et al. (2007) Supplemental and dietary vitamin E intakes and risk of prostate cancer in a large prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16(6): 1128-35.
180. Wu, K., et al. (2006) Dietary patterns and risk of prostate cancer in U.S. men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15(1): 167-71.
181. Young-McCaughan, S. (2011) Potential for prostate cancer prevention through physical activity. *World J Urol*.
182. Zachara, B.A., et al. (2005) Selenium level in benign and cancerous prostate. *Biol Trace Elem Res* 103(3): 199-206.
183. Zeegers, M.P., M.J. Dirx, and P.A. van den Brandt (2005) Physical activity and the risk of prostate cancer in the Netherlands cohort study, results after 9.3 years of follow-up. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14(6): 1490-5.
185. Zhang, J. and H. Kesteloot (2005) Milk consumption in relation to incidence of prostate, breast, colon, and rectal cancers: is there an independent effect? *Nutr Cancer* 53(1): 65-72.
185. Zheng, J., et al. (2011) Green tea and black tea consumption and prostate cancer risk: an exploratory meta-analysis of observational studies. *Nutr Cancer* 63(5): 663-72.

10 ABBILDUNGS-UND TABELLENSVERZEICHNIS

Abb. 1: Altersspezifische Erkrankungsraten (Inzidenz) und Sterblichkeit (Mortalität) für Prostatakrebs [Gesundheitsberichterstattung - Themenhefte, Januar 2007].....	6
Abb. 2: Gleason Score, Prostata Biopsy Interpretation (Shah 2012).....	11
Abb. 3: Durchführung der radikalen Prostatektomie, (Gasser2011).....	13
Abb. 4: Risikofaktoren PCA, WCRF Report 2007	17
Abb. 5: Fließdiagramm zu dem Datenselektionsprozess	24
Abb. 6: Diagramm Verteilung der Suchergebnisse in der Hauptgruppe Ernährung.....	24
Abb. 7: Diagramm Verteilung der Suchergebnisse in der Hauptgruppe Komplementärmedizin	25
Abb. 8: Diagramm Verteilung Studien Primär- und Tertiärprävention	26
Abb. 9: Kreisdiagramm, Verteilung Studientypen innerhalb dieser Übersichtsarbeit.....	26
Abb. 10: Balkendiagramm, Verteilung statistischer Signifikanz der Studien innerhalb dieser Übersichtsarbeit	27
Abb. 11: Studie Zachara 2005: Selenspiegel in der Prostata bei gesunden Pat., Pat.mit einem PCA und Pat. mit BPH	34
Abb. 12: PSA-Level Interventionsstudie (Bettuzzi 2006).....	48
Abb. 13: Literaturupdate 1	121
Abb. 14: Literaturupdate 2	121

Tab. 1: PSA-Wert und PCA-Risiko (Thompson 2007).....	8
Tab. 2: TNM-Klassifikation des PCA (Wittekind 2005)	10
Tab. 3: Komplikationen nach Prostatektomie, S3-Leitlinie 2011	13
Tab. 4: Einteilung Risikoprofil PCA-Patienten (Thompson 2007).....	14
Tab. 5: Nebenwirkungen Salvagestrahlentherapie, S3-Leitlinie 2011	15
Tab. 6: Schlagwörter für die erste Suchabfrage und Selektion	20
Tab. 7: Schlagwörter anhand detaillierter Referenzdurchsuchung für 2. Suchabfrage	20
Tab. 8: Ein- und Ausschlusskriterien der gefundenen Studien	21
Tab. 9: Begründung Skartieren innerhalb der Hauptgruppe Psychologie	28
Tab. 10: Begründung Skartieren innerhalb der Hauptgruppe Komplementärmedizin.....	28
Tab. 11: Begründung Skartieren innerhalb der Hauptgruppe Ernährung.....	28
Tab. 12: detaillierte Qualitätsbewertung Sport.....	31
Tab. 13: detaillierte Qualitätsbewertung Selen.....	36
Tab. 14: detaillierte Qualitätsbewertung Vitamin D	43
Tab. 15: detaillierte Qualitätsbewertung grüner und schwarzer Tee.....	50
Tab. 16: detaillierte Qualitätsbewertung Mariendistel	53
Tab. 17: detaillierte Qualitätsbewertung Granatapfelsaft.....	56
Tab. 18: detaillierte Qualitätsbewertung Zink	62
Tab. 19: detaillierte Qualitätsbewertung Vitamin E.....	66
Tab. 20: detaillierte Qualitätsbewertung Gemüse	72
Tab. 21: detaillierte Qualitätsbewertung Tomaten	78
Tab. 22: detaillierte Qualitätsbewertung Rauchen	83
Tab. 23: detaillierte Qualitätsbewertung rotes Fleisch	91
Tab. 24: detaillierte Qualitätsbewertung Milchprodukte.....	97
Tab. 25: detaillierte Qualitätsbewertung Fisch/ Omega-3 Fettsäuren	104
Tab. 26: detaillierte Qualitätsbewertung BMI.....	109
Tab. 27: detaillierte Qualitätsbewertung Alkohol	117
Tab. 28: zusammenfassende Empfehlung für das „Martini-Lifestyle Paket“	133

11 ANHANG

detaillierte Qualitätsbewertung Untergruppe Diät

<i>Studie</i>	<i>Präventions-art</i>	<i>Studientyp</i>	<i>Anzahl der Teilnehmer/Studien</i>	<i>Endpunkte</i>	<i>Statistische Signifikanz</i>	<i>Klinische Signifikanz</i>	<i>Anmerkung</i>
<i>Sebastian 2012</i>	Primär	Review	k. A.	Risiko Karzinom	Nein	Gering schützend, wenn wenig Fett und Gesamtkalorien, viel Obst und Gemüse	Fehlende Angaben, keine Aussage zu Art der Studien
<i>Niclis 2012</i>	Primär	Systematischer Review	k. A. Beobachtungsstudien	Risiko in Süd-Amerika	nein	Ggf. schädlich Milch, Fleisch, hohe Kalorien	Untersucht: Fleisch, Eier, Kalorien, Milchprodukte, Obst, Gemüse, Tomate, Selen, Arsen
<i>Marshall 2012</i>	Primär/Tertiär	Review	Fall Kontroll, Kohorten	Risiko Outcome	Nein	Unschlüssig, einzelne Faktoren wahrscheinlich	Fehlende Angaben z.B. Mengen
<i>Cimino 2012</i>	Primär	Review	k. A.	Risiko PCA und Hyperplasie	Nein	Geringe Menge zeigten protektiven Effekt k. A. zu Art der Diät	Fehlende Angaben
<i>Schultz 2011</i>	Primär	Review	k. A.	Risiko	Nein	Effekt wie andere Gruppen, gleiche Untersuchungsansätze	Select, fast alle anderen Fall-Kontroll
<i>Pauwels 2011</i>	Primär	Review	k. A.	Risiko	Nein, deskriptiv	Omega 3 protektiv	Kombi mit Cardiovasculär Mediterrane Diät
<i>Hori 2011</i>	Primär/Tertiär	Review	k. A.	Risiko Progressrate	Nein, deskriptiv	Protektiv: Obst, Gemüse, Omega 3, grüner Tee, Tomate Schädlich: Fleisch, hoher Fettkonsum, Multivitamin Nichts: Soja	Studien vor 2005 → WCRF Report deckt das ab
<i>Davies 2011</i>	Tertiär	Review	43 Referenzen	Überlebensrate	k. A.	Protektiv: wenig Fett, wenig Kohlenhydrate, Sport, < BMI	Kombi Sport, und Brust, Kolon -Ca

<i>Studie</i>	<i>Präventions-art</i>	<i>Studientyp</i>	<i>Anzahl der Teilnehmer/ Studien</i>	<i>Endpunkte</i>	<i>Statistische Signifikanz</i>	<i>Klinische Signifikanz</i>	<i>Anmerkung</i>
<i>Vlajina c 2010</i>	Primär	Fall-Kontroll	101 Fälle 202 Kontrollen	Risiko	Nein	Schädlich: hoher Konsum Fleisch, Dosenfisch, Butter Schützend: Huhn, Kartoffeln, Reis	Fragebogen mit 150 Items, k. A. welche Krankenhausbasiert
<i>Mori 2009</i>	Primär	Review	k. A.	Risiko	Nein	Kontroverse Ergebnisse	Japanische Diät mit 3 Hauptkomponenten: Soja, Fischkonsum, wenig rotes Fleisch
<i>Ma 2009</i>	Primär/ Tertiär	Systematischer Review	k. A.	Risiko	Nein	Protektiv: wenig Fett, viel Obst und Gemüse, wenig Milch und Fleisch, niedrige Kalorien	Suchkriterien: Diet, nutrition 2.genaue Suche: Tomate, Soja, Vitamin Fisch, Grüner Tee, Alkohol, Fleisch, Milch
<i>Itsiopoulos 2009</i>	Primär	Review	k. A. aufbauend auf WCRF	Risiko	Nein	Protektiv: Selen, Tomate, Vitamin E, Gemüse, schädlich: hoher Fett, Milch, Fleisch	Anhand WCRF, spezielle mediterrane Diät Kombi Cardiovasukulär
<i>Van Patten 2008</i>	Tertiär	Review von Interventionsstudien	9 Studien	Progress anhand PSA Verdopplungszeit	Ja: low fat, vegetarisch, Soja decrease Ja für Lycopene Supplement	Protektiv: wenig Fett, vegetarisch, Soja, schädlich: Lycopene Supplement	geringe Anzahl Studien nur bis 2002 gesucht
<i>Miller 2012</i>	Tertiär	Intervention	Grundlage: RENEW trial 729 Überlebende	Überlebensrate	Nein	Überlebende: geringerer BMI Unterschiede in Diät abhängig vom Wohnort	Kombi mit Brustkrebs, Vergleich von Wohnorten Telefoninterview, Zusammen mit BMI

<i>Studie</i>	<i>Präventions-art</i>	<i>Studientyp</i>	<i>Anzahl der Teilnehmer/ Studien</i>	<i>Endpunkte</i>	<i>Statistische Signifikanz</i>	<i>Klinische Signifikanz</i>	<i>Anmerkung</i>
<i>Aronson 2010</i>	Tertär	Intervention	18 Patienten Für 4 Wo	PSA	Ja, für wenig Fett (p=0,03)	Protektiv: weniger Fettkonsum	Weniger Kalorien, weniger Fett (15 %), viel Ballaststoffe, Soja
<i>Neuhouser 2009</i>	Primär	Intervention in CARET trial	890 Fälle Follow-up 11 Jahre	Risiko	Nein	Keine Assoziation	Gute Adjustierung, Nachuntersuchung Supplement von beta Carotide
<i>Shafiqe 2012</i>	Primär	Pro-spective Kohorte	12926, Follow-up 37 Jahre 650 davon Karzinom	Risiko	Ja, wenn am Anfang viel Cholesterin im Blut HR 2.28 (CI: 1.27-4.10)	Schädlich: wenn viel Cholesterin	Zusammenhang Cholesterin Cholestrin > 6,69 mmol/L Auch nach Adjustierung
<i>Jackson 2012</i>	Primär	Fall-Kontroll	209 Fälle 226 Kontrollen	Risiko anhand Fettkonsum	Ja, Pflanzenöle inverse OR0.37(CI: 0.14-0.098) Ja, hohe linolic mehr Fälle OR 2.06 (CI: 1.29-3.27)	Protektiv: für Pflanzenöle und Palmöl, schädlich: für linolic acid Keine anderen Assoziation	Populationsbasiert Fragebogen Blutproben für Fettgehalt
<i>Williams 2011</i>	Primär	Fall-Kontroll	79 Fälle 187 Kontrollen	Risiko anhand von n3/n6 Verhältnis	Ja für höchstes Verhältnis N6/N3 OR3.55(CI: 1.18-10.69) für aggressive Formen	Schädlich: wenn höchste Verhältnis von n6 zu n3	Fragebogen validiert Mengenangaben fehlen

<i>Studie</i>	<i>Präventions-art</i>	<i>Studientyp</i>	<i>Anzahl der Teilnehmer/ Studien</i>	<i>Endpunkte</i>	<i>Statistische Signifikanz</i>	<i>Klinische Signifikanz</i>	<i>Anmerkung</i>
<i>Salem 2011</i>	Primär	Fall-Kontroll Krankenhaus-basiert	194 Fälle 327 Kontrollen	Risiko	Ja, höchster vs.niedrigster Konsum Fett: OR1.79(CI:1.71- 4.51) Ja für Tomaten OR 0.33 (CI: 0.16- 0.65)	Protektiv: viel Tomate Schädlich: Wenn höchster vs. Niedrigster Konsum Fett (tierisches)	Kombi viele Faktoren in Iran Schlechtes Studiendesign Gute Adjustierung BMI
<i>Ukoli 2010</i>	Primär	Fall-Kontroll	173 Afrikaner (48 Fälle) 340 Nigeraner (66Fälle)	Risiko	nein	Schädlich: n6/n3 wenn höchster vs. niedrigster	Populationsbasiert Nicht übertragbar
<i>Hu 2010</i>	Primär	Fall-Kontroll	1797 Fälle 2547 Kontrollen	Risiko	Ja, höchste vs.niedrigste Aufnahme trans Fette RR 1.45 (CI: 1.15- 1,81)	Schädlich: wenn mehr transfette, v.a. in Pat. < 65 Jahre, normalgewichtig, Raucher Keine Assoziation mit Kohlenhydrate, Proteine	Aufnahme: Kohlenhydrate, Fett, Protein, Cholesterin, Fragebogen mit 69 Items 2 Jahre vor Studie
<i>Moon 2009</i>	Tertiär	Retro-spektive Kohorte	k. A.	Mortalitäts-rate	k. A.	k. A.	In Korea, fraglich
<i>Magura 2008</i>	Primär	Krankenhausbasierte Fall-Kontroll	312 Fälle 319 Kontrollen	Risiko anhand Cholesterin- spiegel	Ja, OR 1.64 (CI: 1.19-2.27)	Schädlich: viel , Cholesterin, auch nach Adjustierung	Hypercholestrinämie: 5,17 mmol/L

<i>Studie</i>	<i>Präventions-art</i>	<i>Studientyp</i>	<i>Anzahl der Teilnehmer/ Studien</i>	<i>Endpunkte</i>	<i>Statistische Signifikanz</i>	<i>Klinische Signifikanz</i>	<i>Anmerkung</i>
<i>Li 2008</i>	Primär	Population sbasiert Fall-Kontroll	29 Fälle 28 Kontrollen	Risiko	Ja, für Soja inverse OR 0.38 (CI: 0.13-1.12)	Protektiv: wenn mehr als 2 mal Soja pro Woche	In China Gute Adjustierung BMI, Raucher
<i>Chavaro 2008</i>	Primär	Nested Fall-Kontroll in pro-spektive Kohorte	14916, 13 Jahre Follow-up, 476 Fälle	Risiko anhand trans-Fettsäuren im Blut	Nein, wenn alle Trans-Fette verglichen	Kaum Assoziaion, auch nicht für aggressive Formen	Fehlende Angaben zu der Menge
<i>Wallstrom 2007</i>	Primär	Pro-spektive Kohorte in Schweden	10544, über 11 Jahre, davon 817 Fälle 281 aggressive Formen	Risiko Aufnahme verschiedener Fettsäuren	nein	protektive Assoziation für DHA (siehe Fisch Gruppe)	Nach Adjustierung mit Alter und Kalorienaufnahme
<i>Ritch 2007</i>	Sekundär	Kohorten	148, davon 54 Biopsiert	Prostatatakarz inomform anhand Fettsäurespiegel	Ja, für N6 P=0,009	Neg. Assoziation für N6 hoher Spiegel	Nicht anwendbar, falcher Endpunkt
<i>Wu 2006</i>	Primär	Pro-spektive Kohorte	3002 mit follow up von 20 Jahre	Risiko	nein	Ggf. schädlich für westliche Diät mit aggressiveren Formen	Vergleich Westliche Diät mit gesundere
<i>Colli 2006</i>	Tertiär	Inter-nationale Kohorte	K. A. 70 Staaten	Mortalitäts-rate	Nein	Schädlich: viel tierischer Fettsäurekonsum Protektiv: Fischöle Sonnenlicht	Faktoren: Sonnenlichtexposition, Fett-Konsum

<i>Studie</i>	<i>Präventions-art</i>	<i>Studientyp</i>	<i>Anzahl der Teilnehmer/ Studien</i>	<i>Endpunkte</i>	<i>Statistische Signifikanz</i>	<i>Klinische Signifikanz</i>	<i>Anmerkung</i>
<i>Walker 2005</i>	Primär	Populations-basiert Fall-Kontroll	80 Fälle 334 krankenhaus-basierte Kontrollen	Risiko anhand Diät	k. A.	Schädlich: viel Fleisch und Fettkonsum	Fragebogen vor Diagnose Westliche Diät, gesunde, low-fat, gekocht/gebraten
<i>McCan n 2005</i>	Primär	Populations-basierte Fall Kontroll	433 Fälle 538 Kontrollen	Risiko verschiedener Lebensmittel	k. A.	Keine genauen Angaben zum Trend	Kombi viele Nahrungsmittelkomponenten

Literaturverzeichnis für Update 01/2013-10/2014

Gruppe	Studie
<i>Sport</i>	Lemanne, D., B. Cassileth, et al. (2013). "The role of physical activity in cancer prevention, treatment, recovery, and survivorship." <i>Oncology</i> 27(6): 580-585
<i>Mariendistel</i>	keine
<i>Selen</i>	Geybels, M. S., B. A. Verhage, et al. (2013). "Advanced prostate cancer risk in relation to toenail selenium levels." <i>J Natl Cancer Inst</i> 105(18): 1394-1401.
	Yang, L., M. Pascal, et al. (2013). "Review of selenium and prostate cancer prevention." <i>Asian Pac J Cancer Prev</i> 14(4): 2181-2185.
	Kristal, A. R., A. K. Darke, et al. (2014). "Baseline selenium status and effects of selenium and vitamin e supplementation on prostate cancer risk." <i>J Nat. Cancer Inst</i> 106(3):
<i>Vitamin D</i>	Chandler, P. D., E. L. Giovannucci, et al. (2014). "Null association between vitamin D and PSA levels among black men in a vitamin D supplementation trial." <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> 23(9): 1944-1947.
	Kristal, A. R., C. Till, et al. (2014). "Plasma vitamin D and prostate cancer risk: results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial." <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> 23(8): 1494-1504.
	Ordonez Mena, J. M. and H. Brenner (2014). "Vitamin D and cancer: an overview on epidemiological studies." <i>Adv Exp Med Biol</i> 810: 17-32.
	Schenk, J. M., C. A. Till, et al. (2014). "Serum 25-hydroxyvitamin d concentrations and risk of prostate cancer: results from the Prostate Cancer Prevention Trial." <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> 23(8): 1484-1493.
	Xu, Y., X. Shao, et al. (2014). "Positive association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and prostate cancer risk: new findings from an updated meta-analysis." <i>J Cancer Res Clin Oncol</i> 140(9): 1465-1477.
	Hollis, B. W., D. T. Marshall, et al. (2013). "Vitamin D3 supplementation, low-risk prostate cancer, and health disparities." <i>J Steroid Biochem Mol Biol</i> 136: 233-237.
	Holt, S. K., S. Kolb, et al. (2013). "Circulating levels of 25-hydroxyvitamin D and prostate cancer prognosis." <i>Cancer Epidemiol</i> 37(5): 666-670.
	Meyer, H. E., T. E. Robsahm, et al. (2013). "Vitamin D, season, and risk of prostate cancer: a nested case-control study within Norwegian health studies." <i>Am J Clin Nutr</i> 97(1): 147-154.
	Posadzki, P., M. S. Lee, et al. (2013). "Dietary supplements and prostate cancer: a systematic review of double-blind, placebo-controlled randomised clinical trials." <i>Maturitas</i> 75(2): 125-130.
	Shamseddine, A., F. S. Farhat, et al. (2013). "High-dose calcitriol, docetaxel and zoledronic acid in patients with castration-resistant prostate cancer: a phase II study." <i>Urol Int</i> 90(1): 56-61.

<i>Granat- apfel</i>	Freedland, S. J., M. Carducci, et al. (2013). "A double-blind, randomized, neoadjuvant study of the tissue effects of POMx pills in men with prostate cancer before radical prostatectomy." <i>Cancer Prev Res (Phila)</i> 6(10): 1120-1127.
	Paller, C. J., X. Ye, et al. (2013). "A randomized phase II study of pomegranate extract for men with rising PSA following initial therapy for localized prostate cancer." <i>Prostate Cancer Prostatic Dis</i> 16(1): 50-55.
	Stenner-Liewen, F., H. Liewen, et al. (2013). "Daily Pomegranate Intake Has No Impact on PSA Levels in Patients with Advanced Prostate Cancer - Results of a Phase IIb Randomized Controlled Trial." <i>J Cancer</i> 4(7): 597-605.
<i>Grüner und schwarzer Tee</i>	Lin, Y. W., Z. H. Hu, et al. (2014). "Tea consumption and prostate cancer: an updated meta-analysis." <i>World J Surg Oncol</i> 12: 38.
	Yu, F., Z. Jin, et al. (2014). "Tea consumption and the risk of five major cancers: a dose-response meta-analysis of prospective studies." <i>BMC Cancer</i> 14: 197.
	Geybels, M. S., B. A. Verhage, et al. (2013). "Dietary flavonoid intake, black tea consumption, and risk of overall and advanced stage prostate cancer." <i>Am J Epidemiol</i> 177(12): 1388-1398.
	Yuan, J. M. (2013). "Cancer prevention by green tea: evidence from epidemiologic studies." <i>Am J Clin Nutr</i> 98(6 Suppl): 1676S-1681S.
<i>Alkohol</i>	Fowke, J. H., L. Howard, et al. (2014). "Alcohol Intake Increases High-grade Prostate Cancer Risk Among Men Taking Dutasteride in the REDUCE Trial." <i>Eur Urol</i> .
	Sawada, N., M. Inoue, et al. (2014). "Alcohol and smoking and subsequent risk of prostate cancer in Japanese men: the Japan Public Health Center-based prospective study." <i>Int J Cancer</i> 134(4): 971-978.
	McGregor, S. E., K. S. Courneya, et al. (2013). "Case-control study of lifetime alcohol intake and prostate cancer risk." <i>Cancer Causes Control</i> 24(3): 451-461.
	Zuccolo, L., S. J. Lewis, et al. (2013). "Alcohol consumption and PSA-detected prostate cancer risk--a case-control nested in the ProtecT study." <i>Int J Cancer</i> 132(9): 2176-2185.
<i>BMI</i>	Bhindi, B., G. S. Kulkarni, et al. (2014). "Obesity Is Associated with Risk of Progression for Low-risk Prostate Cancers Managed Expectantly." <i>Eur Urol</i> .
	Bonn, S. E., F. Wiklund, et al. (2014). "Body mass index and weight change in men with prostate cancer: progression and mortality." <i>Cancer Causes Control</i> 25(8): 933-943.
	Haque, R., S. K. Van Den Eeden, et al. (2014). "Association of body mass index and prostate cancer mortality." <i>Obes Res Clin Pract</i> 8(4): e374-381.
	Hayashi, N., M. Matsushima, et al. (2014). "BMI is associated with larger index tumors and worse outcome after radical prostatectomy." <i>Prostate Cancer Prostatic Dis</i> 17(3): 233-237.
	Vidal, A. C., L. E. Howard, et al. (2014). "Obesity Increases the Risk for High-grade Prostate Cancer: Results from the REDUCE study." <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> .
	De Nunzio, C., S. Albisinni, et al. (2013). "Abdominal obesity as risk factor for prostate cancer diagnosis and high grade disease: a prospective multicenter Italian cohort study." <i>Urol Oncol</i> 31(7): 997-1002.
	Moller, E., H. O. Adami, et al. (2013). "Lifetime body size and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Sweden." <i>Cancer Causes Control</i> 24(12): 2143-2155.
	Narita, S., K. Mitsuzuka, et al. (2013). "Impact of body mass index on clinicopathological outcome and biochemical recurrence after radical prostatectomy." <i>Prostate Cancer Prostatic Dis</i> 16(3): 271-276.

<i>Fisch</i>	Torfadottir, J. E., U. A. Valdimarsdottir, et al. (2013). "Consumption of fish products across the lifespan and prostate cancer risk." <i>PLoS One</i> 8(4): e59799.
<i>Rotes Fleisch</i>	Di Maso, M., R. Talamini, et al. (2013). "Red meat and cancer risk in a network of case-control studies focusing on cooking practices." <i>Ann Oncol</i> 24(12): 3107-3112.
<i>Milch</i>	Salem, S., M. Hosseini, et al. (2013). "Serum calcium concentration and prostate cancer risk: a multicenter study." <i>Nutr Cancer</i> 65(7): 961-968.
	Song, Y., J. E. Chavarro, et al. (2013). "Whole milk intake is associated with prostate cancer-specific mortality among U.S. male physicians." <i>J Nutr</i> 143(2): 189-196.
<i>Rauchen</i>	Ho, T., L. E. Howard, et al. (2014). "Smoking and Risk of Low- and High-Grade Prostate Cancer: Results from the REDUCE Study." <i>Clin Cancer Res</i> 20(20): 5331-5338.
	Islami, F., D. M. Moreira, et al. (2014). "A Systematic Review and Meta-analysis of Tobacco Use and Prostate Cancer Mortality and Incidence in Prospective Cohort Studies." <i>Eur Urol</i> .
	Moreira, D. M., W. J. Aronson, et al. (2014). "Cigarette smoking is associated with an increased risk of biochemical disease recurrence, metastasis, castration-resistant prostate cancer, and mortality after radical prostatectomy: results from the SEARCH database." <i>Cancer</i> 120(2): 197-204.
	Murta-Nascimento, C., A. I. Romero, et al. (2014). "The effect of smoking on prostate cancer survival: a cohort analysis in Barcelona." <i>Eur J Cancer Prev</i> .
	Bae, J. M., Z. M. Li, et al. (2013). "Cigarette smoking and prostate cancer risk: negative results of the Seoul Male Cancer Cohort Study." <i>Asian Pac J Cancer Prev</i> 14(8): 4667-4669.
	Murphy, A. B., F. Akereyeni, et al. (2013). "Smoking and prostate cancer in a multi-ethnic cohort." <i>Prostate</i> 73(14): 1518-1528.
	Rohrmann, S., J. Linseisen, et al. (2013). "Smoking and the risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition." <i>Br J Cancer</i> 108(3): 708-714.
	Warren, G. W., K. A. Kasza, et al. (2013). "Smoking at diagnosis and survival in cancer patients." <i>Int J Cancer</i> 132(2): 401-410.
<i>Tomaten</i>	Mariani, S., L. Lionetto, et al. (2014). "Low prostate concentration of lycopene is associated with development of prostate cancer in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia." <i>Int J Mol Sci</i> 15(1): 1433-1440.
	Zhang, X., Y. Yang, et al. (2014). "Lycopene can reduce prostate-specific antigen velocity in a phase II clinical study in Chinese population." <i>Chin Med J (Engl)</i> 127(11): 2143-2146.
<i>Gemüse</i>	Askari, F., M. K. Parizi, et al. (2014). "Fruit and vegetable intake in relation to prostate cancer in Iranian men: a case-control study." <i>Asian Pac J Cancer Prev</i> 15(13): 5223-5227.
	Meng, H., W. Hu, et al. (2014). "Fruit and vegetable intake and prostate cancer risk: a meta-analysis." <i>Asia Pac J Clin Oncol</i> 10(2): 133-140.
	Thomas, R., M. Williams, et al. (2014). "A double-blind, placebo-controlled randomised trial evaluating the effect of a polyphenol-rich whole food supplement on PSA progression in men with prostate cancer--the U.K. NCRN Pomi-T study." <i>Prostate Cancer Prostatic Dis</i> 17(2): 180-186.
	Umesawa, M., H. Iso, et al. (2014). "Relationship between vegetable and carotene intake and risk of prostate cancer: the JACC study." <i>Br J Cancer</i> 110(3): 792-796.

<i>Vitamin E</i>	Bauer, S. R., E. L. Richman, et al. (2013). "Antioxidant and vitamin E transport genes and risk of high-grade prostate cancer and prostate cancer recurrence." <i>Prostate</i> 73(16): 1786-1795.
	Albanes, D., C. Till, et al. (2014). "Plasma tocopherols and risk of prostate cancer in the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)." <i>Cancer Prev Res (Phila)</i> 7(9): 886-895.
	Cui, R., Z. Q. Liu, et al. (2014). "Blood alpha-tocopherol, gamma-tocopherol levels and risk of prostate cancer: a meta-analysis of prospective studies." <i>PLoS One</i> 9(3): 93044.
	Virtamo, J., P. R. Taylor, et al. (2014). "Effects of alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation on cancer incidence and mortality: 18-year postintervention follow-up of the Alpha-tocopherol, Beta-carotene Cancer Prevention Study." <i>Int J Cancer</i> 135(1): 178-185.
<i>Zink</i>	Park, S. Y., L. R. Wilkens, et al. (2013). "Serum zinc and prostate cancer risk in a nested case-control study: The multiethnic cohort." <i>Prostate</i> 73(3): 261-266.
	Gathirua-Mwangi, W. G. and J. Zhang (2014). "Dietary factors and risk for advanced prostate cancer." <i>Eur J Cancer Prev</i> 23(2): 96-109.

12 DANKSAGUNG

Besonderem Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Herr PD Dr. med. Block für die wertvolle Ausarbeitung des Themas und Beratung während des Schreibens dieser Arbeit.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei Frau PD Dr. Zyriax, Herrn Prof. Schulz, Herrn Prof. Windler und Herrn Dr. Rostock bedanken, welche mit mir als zweite und dritte Reviewer die eingeschlossenen Studien umfassend bewertet haben.

Vielen Dank für die zahlreichen wissenschaftlichen Anregungen in den Gesprächen miteinander.

Mein ganz persönlicher Dank gilt meinem Ehemann und meinen Eltern, welche mich während der gesamten Arbeit bedingungslos unterstützt haben.

13 LEBENSLAUF

14 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: