

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus dem Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie

Zusammenhang zwischen Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz und dem
Auftreten von Prostatakarzinomen

I n a u g u r a l d i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Nicola Hanna Hornung
aus Köln
2022

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer
1. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. rer. medic. B. Schmidt
2. Gutachter: Frau Priv-Doz. Dr. med. C. Kesch

Tag der mündlichen Prüfung: 18. August 2022

Präsentationen und Publikationen zur vorliegenden Dissertation

Publikation:

Hornung N, Frank M, Dragano N, Dürig J, Dührsen U, Moebus S, Erbel R, Stang A, Jöckel KH, Schmidt B. Monoclonal gammopathy of undetermined significance is associated with prostate cancer in a population-based cohort study. *Sci Rep.* 2021 Sep 29;11(1):19266. doi: 10.1038/s41598-021-98803-1. PMID: 34588555; PMCID: PMC8481402.

Präsentation:

Hornung N, Schmidt B, Frank M, Jöckel KH. Gibt es einen Zusammenhang zwischen Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz und dem Auftreten von Prostatakarzinomen? Posterpräsentation auf dem Forschungstag der medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen, 22.11.2019 in Essen.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 EINLEITUNG	6
2 STAND DER WISSENSCHAFT.....	9
2.1 Die Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz.....	9
2.2 Das Prostatakarzinom	13
2.3 Potenzielle Risikofaktoren.....	15
3 MATERIAL UND METHODEN	20
3.1 Die Heinz Nixdorf Recall Studie.....	20
3.2 Datenerhebung und Variablendefinition	21
3.3 Statistische Analysen.....	23
4 ERGEBNISSE.....	27
4.1 Deskription der Analysepopulation.....	27
4.2 Assoziationsanalyse.....	29
4.2.1 Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz und Prostatakarzinome.	29
4.2.2 Potenzielle Risikofaktoren.....	36
4.3 Sensitivitätsanalyse.....	40

5	DISKUSSION	41
5.1	Hauptergebnis	41
5.2	Pathophysiologische Aspekte	44
5.3	Potenzielle Risikofaktoren.....	45
5.4	Stärken und Schwächen.....	48
5.5	Schlussfolgerung und Ausblick.....	50
6	ZUSAMMENFASSUNG	52
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	53
8	ANHANG.....	60
8.1	Abkürzungsverzeichnis	60
8.2	Tabellen	60
8.3	Abbildungen	63
8.4	Tabellenverzeichnis	64
8.5	Abbildungsverzeichnis	65
9	DANKSAGUNG	66
10	LEBENS LAUF.....	67

1 EINLEITUNG

Die Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) ist eine der bekanntesten Vorstufen einer lymphoproliferativen Erkrankung (Kristinsson et al., 2009b). Angenommen wird je nach Population eine Prävalenz zwischen 0,05-6,1 % (Wadhera & Rajkumar, 2010). Personen mit MGUS tragen ein Risiko der Progression zum Multiplen Myelom von etwa 1 % pro Jahr (Kyle et al., 2002). Einige Studien haben darüber hinaus eine Assoziation des Multiplen Myeloms und MGUS mit verschiedenen soliden Tumorentitäten nahegelegt – darunter auch das Prostatakarzinom (Hemminki et al., 2016; Kao et al., 2004; Kristinsson et al., 2009b), eine der häufigsten Krebserkrankungen des Mannes (Ferlay et al., 2015). Als mögliche Erklärung für diesen Zusammenhang wurden verschiedene Theorien aufgestellt, die gemeinsame genetische Ursachen oder übereinstimmende Risikofaktoren beinhalten.

Die Frage nach einer Assoziation zwischen dem Multiplen Myelom und Prostatakarzinomen behandelten Kao et al. (2004) in einer Forschungsarbeit. Von 700 Patienten eines Arztes, die an einem Prostatakarzinom litten, hatten vier ein Multiples Myelom entwickelt – auch nach einer Adjustierung für Hautfarbe und Alter deutlich mehr als erwartet. Aus diesem Grund verglichen die Autoren in ihrer Forschungsarbeit Risikofaktoren und molekulare Mechanismen beider Erkrankungen anhand einer Literaturrecherche und stellten ein Modell als hypothetische Grundlage eines möglichen Zusammenhangs auf. Die Möglichkeit gemeinsamer genetischer Ursachen spielte in ihren Vermutungen eine zentrale Rolle. Aus diesem Grund forderten die Wissenschaftler weitere Studien zur Genetik beider Erkrankungen, um die Ursache der Assoziation zu klären.

Zwei weitere Studien stützen die Hinweise, dass das Multiple Myelom mit dem Prostatakarzinom assoziiert sein könnte. Basierend auf Daten des Krebsregisters Utah stellten Camp et al. (2008) eine erhöhte Prävalenz des Prostatakarzinoms unter Patienten mit Multiplem Myelom fest. In der Häufung beider Erkrankungen in einigen Familien sahen die Autoren zudem einen Hinweis auf genetische Faktoren als Ursache des Zusammenhangs. Kristinsson et al. (2009a) untersuchten mittels einer Fall-Kontroll-Studie das Vorkommen von malignen Erkrankungen bei Angehörigen ersten Grades von Patienten mit Multiplem Myelom. Sie stellten ein grenzwertig erhöhtes relatives Risiko (RR=1,1; 95%-

Konfidenzintervall (95%-KI): 1,0-1,2) für ein Prostatakarzinom fest. Diese Ergebnisse bestärken die Vermutung einer genetischen Komponente des Zusammenhangs.

Als Vorstufe des Multiplen Myeloms (Kyle et al., 2002) könnte auch MGUS ähnliche Assoziationen zeigen (Kristinsson et al., 2009b). Diese These wurde in verschiedenen Studien anhand von Daten aus dem schwedischen Krebsregister geprüft. Mailankody et al. (2011) untersuchten die Inzidenz von Krebserkrankungen unter Personen mit MGUS. Die Zahl an Tumoren des männlichen Fortpflanzungssystems (Prostata, Hoden, Nebenhoden, Penis) zeigte sich hierbei gegenüber der erwarteten Fallzahl deutlich erhöht (standardisiertes Inzidenzverhältnis: 1,32; 95%-KI: 1,11-1,57). Eine nähere Differenzierung nach dem betroffenen Organ wurde durch die Autoren jedoch nicht vorgenommen. Zwei weitere Studien legten den Fokus auf das Vorkommen von soliden Tumoren unter Angehörigen von MGUS-Patienten im Vergleich zu Personen ohne Angehörige mit MGUS. Kristinsson et al. (2009b) präsentierten hierbei für das Prostatakarzinom ein RR von 1,1 (95%-KI: 0,9-1,3). Ähnlich fielen die Ergebnisse von Hemminki et al. (2016) aus, die für das Prostatakarzinom ein RR von 1,12 (95%-KI: 1,01-1,25) berechneten. Auch für MGUS kommt demnach eine Assoziation bedingt durch gemeinsame genetische Risikofaktoren infrage.

Durch die Schwächen dieser Studien bleiben bei der Interpretation der Ergebnisse jedoch einige Fragen offen. Die hohe Anzahl an überprüften malignen Erkrankungen führt zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für zufällige, falsch-positive Zusammenhänge und die analysierten Populationen weisen Überschneidungen der Fälle von bis zu 20 % auf, sodass unabhängige Vergleiche zur Bestätigung der Ergebnisse fehlen (Hemminki et al., 2016). Auch die starke Fokussierung auf eine gemeinsame genetische Ursache ist zu hinterfragen, da beispielsweise auch gemeinsame nicht-genetische Risikofaktoren die familiäre Häufung einer Erkrankung erklären könnten (Weigl et al., 2020). Selbst bei einem bestehenden Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen war eine Analyse der zeitlichen Abfolge aufgrund des Studiendesigns nicht möglich. Aus diesen Gründen ist es wichtig, die mögliche Assoziation zwischen MGUS und dem Auftreten von Prostatakarzinomen im Einzelnen und unter Berücksichtigung potenzieller gemeinsamer Risikofaktoren zu untersuchen. Durch die Identifikation solcher, möglicherweise intervenierbarer Faktoren könnten sich nicht nur neue Strategien zur Früherkennung, sondern auch für die Prävention beider Erkrankungen ergeben.

Die vorliegende Forschungsarbeit soll zur Schließung der genannten Lücken beitragen und durch die Analyse von hochwertigen Daten aus einer MGUS-Screening-Population mit langer Nachverfolgung einen fundierten, unabhängigen Vergleich zu den bisherigen Studien bieten. Bisher vernachlässigte Aspekte wie die Untersuchung potenzieller gemeinsamer Risikofaktoren sollen in den Fokus gerückt werden. Konkret werden hierbei folgende wissenschaftliche Fragen behandelt:

1. *Gibt es einen Zusammenhang zwischen MGUS und dem Auftreten von Prostatakarzinomen? Falls ja, lässt sich bei Personen mit beiden Erkrankungen eine zeitliche Reihenfolge erkennen, in der die Erkrankungen regelhaft festgestellt werden?*
2. *Lassen sich gemeinsame Risikofaktoren identifizieren, die einen Zusammenhang zwischen MGUS und dem Auftreten von Prostatakarzinomen erklären können?*
3. *Welche Rolle spielen die verschiedenen Isotypen von MGUS für diesen Zusammenhang?*

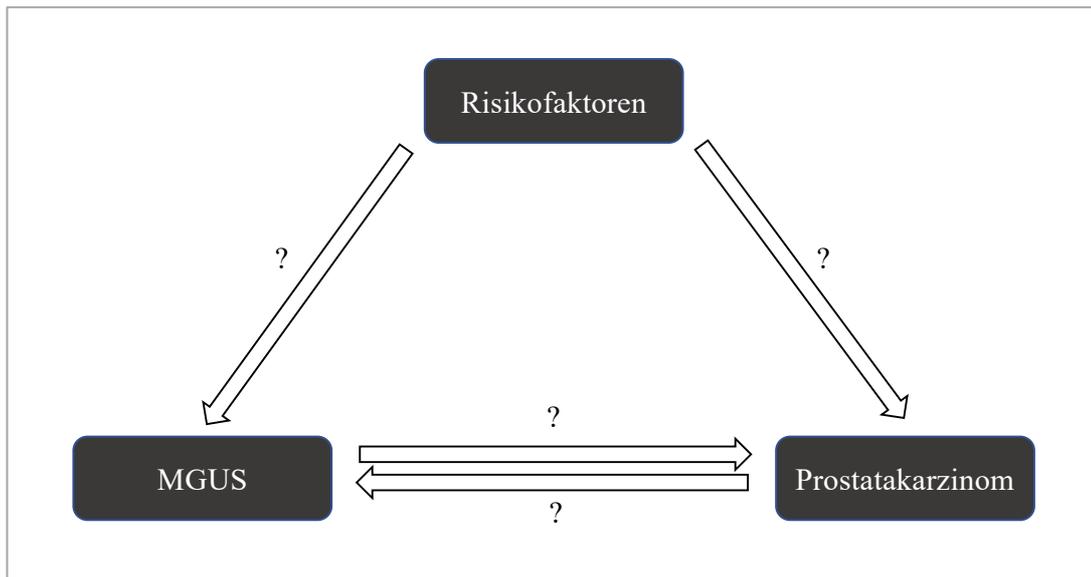


Abbildung 1: Graphische Darstellung des Forschungsvorhabens

MGUS=Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz

2 STAND DER WISSENSCHAFT

2.1 Die Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz

Immunglobuline

MGUS zeichnet sich durch die Zirkulation einer größeren Menge monoklonaler Immunglobuline im Blut aus (International Myeloma Working Group, 2003). Daher ist es sinnvoll, zunächst einige Grundlagen zur Funktion und Entstehung der Immunglobuline (Antikörper) zu beschreiben. Immunglobuline sind ein wichtiger Teil des adaptiven Immunsystems und werden nach einem bestimmten, im Folgenden beschriebenen Prozess gebildet und sezerniert (Abbildung 2) (Pape et al., 2018, S. 292-294; R. F. Schmidt, 2007, S. 318-319): Im Knochenmark entstehen sogenannte Bone marrow-Zellen (B-Zellen). Sie besitzen einen Rezeptor, der durch die Bindung eines bestimmten Antigens aktiviert wird. Nach dieser Aktivierung beginnt die B-Zelle sich in viele identische Zellen zu teilen (B-Zell-Klone), die sich schließlich zu Plasmazellen im Gewebe weiterdifferenzieren. Diese Zellen können anschließend Antikörper sezernieren.

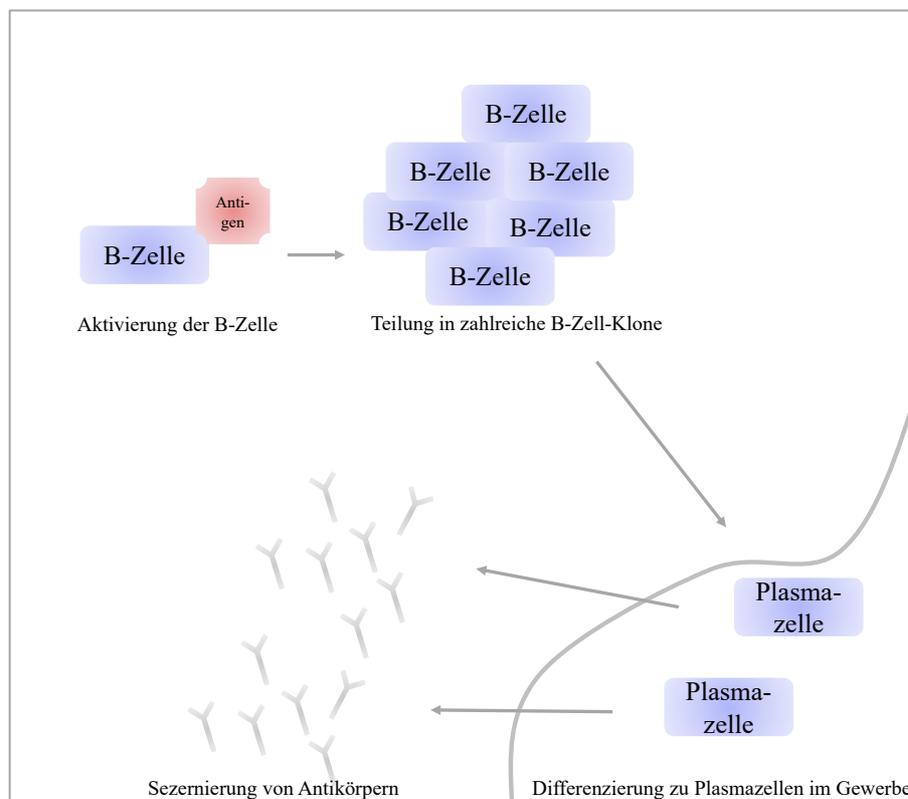


Abbildung 2: Prozess zur Bildung und Sezernierung von Antikörpern (modifizierte Abbildung auf Basis von Lüllmann-Rauch und Asan (2019), S. 360-361)

Alle Antikörper, die einer B-Zelle oder ihren Klonen bzw. daraus entstandenen Plasmazellen entstammen und sich gegen die gleiche Bindungsstelle eines Antigens richten, sind identisch und somit als monoklonale Antikörper zu bezeichnen (Lüllmann-Rauch & Asan, 2019, S. 360-361). Kommt es zur Proliferation einer abnormen Plasmazelle, resultiert hieraus eine erhöhte Sekretion ihrer monoklonalen Antikörper (Khouri et al., 2019). Diese erhöhte Sekretion kann diagnostisch als Peak in der Serumelektrophorese zu sehen sein und wird als monoklonale Gammopathie bezeichnet (Khouri et al., 2019). Die betroffenen monoklonalen Antikörper im Serum werden unter dem Begriff „M-Protein“ zusammengefasst (Khouri et al., 2019).

Normalerweise besteht ein Antikörper aus zwei sogenannten leichten Ketten (vom Typ Kappa oder Lambda) und zwei schweren Ketten (vom Typ IgD, IgM, IgE, IgA oder IgG) (Khouri et al., 2019; Lüllmann-Rauch & Asan, 2019, S. 361). Der MGUS-Isotyp wird nach dem Typ der schweren Ketten des betroffenen Antikörpers benannt (Khouri et al., 2019; Lüllmann-Rauch & Asan, 2019, S. 362). In einigen Fällen kommt es ausschließlich zur vermehrten Sekretion der leichten Ketten eines Antikörpers – dies wird dann als Light-Chain-MGUS bezeichnet (Khouri et al., 2019).

Diagnostik

Bei der Feststellung einer Monoklonalen Gammopathie handelt es sich regelhaft um eine Zufallsdiagnose, die beispielsweise bei der Abklärung einer Anämie oder unklarer Knochenbeschwerden gestellt wird (Doyle et al., 2009). Aufgrund der unklaren klinischen Relevanz wird von einem Screening ohne begründeten Verdacht abgeraten (Khouri et al., 2019).

Ein begründeter Verdacht kann entweder aus klinischen Symptomen (Schwächegefühl, Fatigue, Rückenschmerzen, pathologische Frakturen, rezidivierende Infektionen) oder diagnostischen Auffälligkeiten resultieren. Diese könnten sich beispielsweise in bildgebenden Befunden (Osteopenie, Osteolysen) oder Laboruntersuchungen (Anämie, erhöhte Plasmaviskosität, erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit, Hypergammaglobulinämie, Hyperkalzämie, Bence Jones Proteinurie, erhöhte Nierenretentionsparameter, Immunglobulinmangel) zeigen. Als erste Untersuchung zur Feststellung eines M-Proteins sollte eine Agarose-Gelelektrophorese des Serums durchgeführt werden. Eine Bande im Agarose-Gel bzw. ein sichtbarer Peak in einer der Proteinfractionen in der Densitometrie

kann einen Hinweis auf ein M-Protein darstellen, muss aber noch von verschiedenen Differentialdiagnosen abgegrenzt werden. Darüber hinaus kann ein M-Protein bei dieser Untersuchung auch unentdeckt bleiben – insbesondere wenn es sich um ein kleines M-Protein handelt (IgD, IgE) oder es in einer eher geringen Menge vorliegt. Die zweite wichtige Untersuchung ist daher die sensitivere Serum-Immundefixation, bei der auch der Isotyp des M-Proteins bestimmt wird. Zusätzlich sollte, den Empfehlungen der International Myeloma Working Group folgend, auch der 24-Stunden-Sammelurin via Immundefixation auf ein M-Protein untersucht werden. (International Myeloma Working Group, 2003)

Nach der Feststellung eines M-Proteins erfolgt die Quantifizierung und die Bestimmung der Raten an Kappa- und Lambda-Leichtketten durch eine Densitometrie. Zur Bestätigung der Diagnose MGUS sollte zudem ein Differentialblutbild, die Bestimmung von Kalzium- und Kreatininwert im Serum und eine Knochenmarkspunktion mit Auswertung der Plasmazellinfiltration erfolgen. Die International Myeloma Working Group hat folgende Kriterien zur Diagnose von MGUS veröffentlicht:

- Vorliegen eines monoklonalen Proteins im Serum <30 g/l
- <10 % klonale Plasmazellen im Knochenmark
- Ausschluss anderer proliferativer B-Zell-Erkrankungen
- Ausschluss von Gewebe- und Endorganschäden (inklusive Knochenläsionen) durch die Proliferation der Plasmazellen.

(International Myeloma Working Group, 2003)

Management

Da MGUS keinen eigenen Krankheitswert hat, aber in eine behandlungsbedürftige Erkrankung fortschreiten kann, ist das Ziel des Managements, eine Progression möglichst früh zu erkennen. Das Risiko dieser Progression hängt maßgeblich von drei Risikofaktoren ab: Feststellung eines anderen Isotyps als IgG, Konzentration des M-Proteins im Serum ≥ 15 g/l und Vorliegen eines abnormen Leichtkettenverhältnisses. Anhand dieser drei Faktoren wird vorgeschlagen, MGUS-Patienten in drei Gruppen einzuteilen, um die Frequenz der Nachuntersuchungen festzulegen. (Rajkumar, 2005)

Eine Hochrisiko-MGUS liegt vor, wenn alle drei Risikofaktoren festgestellt wurden. Diese Patienten haben ein Risiko der Proliferation in eine lymphoproliferative Erkrankung von 58 % in 20 Jahren und profitieren daher von jährlichen Kontrolluntersuchungen. Patienten,

bei denen ein bis zwei der Risikofaktoren zutreffen, tragen ein mittleres Progressionsrisiko. Die Nachbetreuung dieser Patienten sollte äquivalent zum Hochrisikotyp erfolgen. Ist keines der Kriterien erfüllt, handelt es sich um eine Niedrigrisiko-MGUS mit einem Progressionsrisiko von 5 % in 20 Jahren. Bei diesen Patienten kann die Nachuntersuchung alle zwei Jahre oder bei klinischen Hinweisen auf eine Progression erfolgen. (Rajkumar, 2005)

Eine Nachuntersuchung sollte neben Anamnese und körperlicher Untersuchung auch ein Differentialblutbild, die Bestimmung von Serum-Kalzium und -Kreatinin sowie eine Serum-Proteinelektrophorese umfassen (Rajkumar, 2005). Eine klare Empfehlung zur Gesamtdauer der Nachbetreuung nach einer MGUS-Diagnose liegt bisher nicht vor. Da das Risiko einer Progression jedoch auch 25-35 Jahre nach der Erstdiagnose unverändert hoch ist (Kyle, 1993), scheint eine lebenslange Nachbetreuung notwendig (Rajkumar, 2005). Dass derzeit eine S3-Leitlinie zu „Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom“ erarbeitet wird, unterstreicht die Notwendigkeit, eine strukturierte Nachsorge für Menschen mit MGUS zu etablieren (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2021).

Epidemiologie und Prävention

Der Ursprung von MGUS ist weitgehend unbekannt (Kristinsson et al., 2009b). Schätzungen der Prävalenz schwanken je nach Studie zwischen 0,05-6,1 % und steigen mit dem Alter der Studienteilnehmer (Wadhera & Rajkumar, 2010). In einer deutschen Studienpopulation mit Teilnehmern zwischen 45-75 Jahren wurde sie auf 3,5 % geschätzt (Eisele et al., 2012). Familiäre Häufungen, die beobachtet werden konnten, implizieren einen genetischen Einfluss (Kristinsson et al., 2009b). Als weitere potenziell begünstigende Faktoren werden Adipositas (Landgren et al., 2010), schwarze Hautfarbe (Landgren et al., 2010), männliches Geschlecht (Kyle et al., 2006) und der sozioökonomische Status (B. Schmidt et al., 2019) benannt. MGUS weist keinen eigenen Krankheitswert auf und es bestehen keine Behandlungsmöglichkeiten (International Myeloma Working Group, 2003). Dennoch stellt jede Diagnose potenziell eine emotionale Belastung für den Patienten dar. Trotz des Risikos einer Progression ist der Nutzen eines flächendeckenden Screenings in Zusammenschau dieser Faktoren fragwürdig (Khoury et al., 2019). Aus diesen Gründen wird die präventive

Suche nach einem M-Protein ohne klinischen Verdacht nicht empfohlen (Khouri et al., 2019).

2.2 Das Prostatakarzinom

Diagnostik

Die Diagnostik bezüglich eines Prostatakarzinoms kann präventiv (ab dem 45. Lebensjahr) oder aufgrund klinischer Symptome (z. B. Miktionsbeschwerden, Knochenschmerzen durch Metastasen) erfolgen (Börgermann et al., 2014, S. 513). Sie beginnt in der Regel mit einer digital-rektalen Untersuchung und der Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Serum (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Sollten sich hierbei auffällige Befunde zeigen, werden zur weiteren Abklärung eine transrektale Sonographie und eine Prostatastanzbiopsie mit histopathologischer Begutachtung durchgeführt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Anschließend kann dem Karzinom mittels TNM-Klassifikation ein Tumorstadium zugeordnet werden (Börgermann et al., 2014, S. 521; Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

Im Rahmen einer Prostatastanzbiopsie kann es auch zur Feststellung einer prostatistischen intraepithelialen Neoplasie (PIN) kommen (Börgermann et al., 2014, S. 505). Dieser Begriff bezeichnet veränderte Bereiche der Prostata, die histomorphologisch bereits einige atypische Veränderungen aufweisen, aber nicht als Karzinom klassifiziert werden können (Börgermann et al., 2014, S. 505). Die PIN gilt allgemein als Vorstufe des Prostatakarzinoms (Bonkhoff et al., 2013).

Management und Therapie

Die Auswahl des Therapiekonzepts hängt beim Prostatakarzinom von verschiedenen Kriterien ab. Neben der Ausbreitung des Prostatakarzinoms (lokal begrenzt vs. fortgeschritten) werden auch die voraussichtliche Lebenserwartung des Patienten, der Patientenwunsch, der PSA-Wert, die histopathologischen Eigenschaften und das Tumorstadium berücksichtigt. Bei lokal begrenzten Tumoren wird in der Regel ein kurativer Ansatz gewählt, während fortgeschrittene Karzinome teilweise nur noch palliativ behandelt werden können. Zu den Therapieoptionen gehören beispielsweise Strahlentherapie, Hormonablation oder die chirurgische Entfernung der Prostata und regionaler Lymphknoten.

Diese Behandlungsmöglichkeiten können auch in Kombination angewendet werden. Aufgrund des häufig langsamen Fortschreitens der Erkrankung haben zudem abwartende Strategien (Active Surveillance, Watchful Waiting) einen Stellenwert im Management des Prostatakarzinoms. (Börgermann et al., 2014, S. 537-598; Leitlinienprogramm Onkologie, 2018)

Epidemiologie und Prävention

Das Prostatakarzinom ist die fünfhäufigste krebsbezogene Todesursache des Mannes (Ferlay et al., 2015). In einem Review verschiedener Autopsiestudien wurde festgestellt, dass bei jedem dritten Mann zwischen 60 und 70 Jahren, bei dem zuvor kein Verdacht auf ein Prostatakarzinom bestand, in der Autopsie ein Prostatakarzinom vorlag (Bell et al., 2015). Angesichts dieser hohen Prävalenz ist es wichtig zu berücksichtigen, dass es zwei Arten von Prostatakarzinomen gibt: klinisch signifikante und insignifikante Prostatakarzinome (Börgermann et al., 2014, S. 485). Letztere beeinflussen die Lebenserwartung eines Patienten auch unbehandelt nicht (Börgermann et al., 2014, S. 485). Im Rahmen der bisher existierenden Früherkennungsuntersuchungen werden beide Arten von Prostatakarzinomen festgestellt, ohne sie differenzieren zu können (Börgermann et al., 2014, S. 485). Hierdurch erhalten Patienten mit einem insignifikanten Prostatakarzinom möglicherweise eine Therapie, die sie nicht benötigen hätten (Überbehandlung): Nach 16 Jahren Nachverfolgung kamen in der European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer 18 Screening-Diagnosen auf einen verhinderten Todesfall (Hugosson et al., 2019). Aufgrund dieser Problematik der populationsbasierten Früherkennung ist es sinnvoll, besonders gefährdete Patientengruppen zu identifizieren.

Laut aktuellen Empfehlungen sollen Männer ab 45 Jahren über die Möglichkeiten zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms aufgeklärt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Als Verfahren werden derzeit das PSA-Screening und die digital-rektale Untersuchung genutzt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Neben der fehlenden Differenzierbarkeit von klinisch signifikanten und insignifikanten Karzinomen (Börgermann et al., 2014, S. 485), weisen beide Verfahren weitere Nachteile auf. In Studien zur digital-rektalen Untersuchung zeigte sich, dass ein großer Anteil der mit diesem Verfahren diagnostizierten Prostatakarzinome bereits organüberschreitend wächst und somit eventuell nicht mehr kurativ behandelt werden kann (Catalona et al., 1993; Luboldt et al., 2000). Darüber hinaus stellt diese Untersuchung laut einer Studie von Nagler et al. (2005)

ein erhebliches Hemmnis für Männer dar, an der Vorsorge zum Prostatakarzinom teilzunehmen. 100 % der Männer gaben an, dass sie an einer Früherkennungsuntersuchung mit PSA-Screening teilnehmen würden. Bei zusätzlicher Durchführung einer digital-rektalen Untersuchung erklärten nur noch 78 % der Männer eine Bereitschaft zur Teilnahme. Die Schwierigkeiten des PSA-Screenings beruhen vor allem auf einer hohen Anzahl an entdeckten klinisch insignifikanten Prostatakarzinomen mit der Folge der Überbehandlung (Hugosson et al., 2019). Gleichzeitig gehen ca. 15 % der Prostatakarzinome, darunter auch klinisch signifikante Prostatakarzinome, mit normalen PSA-Werten einher und werden durch diese Untersuchung dementsprechend nicht erfasst (Thompson et al., 2004). Aus diesen Gründen gibt es derzeit in Deutschland keine Empfehlung zum flächendeckenden PSA-Screening (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2019).

2.3 Potenzielle Risikofaktoren

Individuelle und soziodemographische Faktoren

Ein höheres Lebensalter gilt für das Prostatakarzinom und MGUS als wichtiger Risikofaktor (Wadhera & Rajkumar, 2010; World Cancer Research Fund, 2018). Zudem hat eine Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Bildungsstand und dem Auftreten des Prostatakarzinoms in der Wisconsin Longitudinal Study von Pudrovskaja und Anishkin (2015) ein erhöhtes Risiko für Männer mit höherem Bildungsgrad gezeigt. Die Autoren haben jedoch vermutet, dass dieses Ergebnis am ehesten auf eine höhere Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen unter den gut gebildeten Männern zurückzuführen ist. B. Schmidt et al. (2019) haben anhand von Daten aus der Heinz Nixdorf Recall Studie (HNR Studie) auch für MGUS ein erhöhtes Risiko für Personen mit höherem Bildungsstatus festgestellt. Darüber hinaus ist für beide Erkrankungen ein genetischer Einfluss und eine erhöhte Prävalenz unter dunkelhäutigen Personen bekannt (Wadhera & Rajkumar, 2010; World Cancer Research Fund, 2018).

Lebensstilbezogene Faktoren

Lebensstilbezogene Faktoren können große Auswirkungen auf die Gesundheit haben (Ford et al., 2009). Bei einer Auswertung von Daten aus der European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Potsdam-Studie wurden diese Faktoren in vier Hauptkategorien unterteilt: Body-Mass-Index (BMI) unter 30kg/m^2 , mindestens 3,5 Stunden körperlicher

Aktivität/Woche, Nieraucher und eine gesunde Ernährung (Ford et al., 2009). Probanden, die zu Beginn der Studie alle vier Faktoren erfüllten, wiesen nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 7,8 Jahren ein 36 % erniedrigtes Krebsrisiko auf. Der Lebensstil hat laut den Autoren demnach einen relevanten Einfluss auf die Entwicklung von malignen Erkrankungen. Aus diesem Grund können lebensstilbezogene Faktoren Zusammenhänge zwischen zwei malignen Erkrankungen beeinflussen oder sogar vermitteln. Um dies zu kontrollieren, sollten die entsprechenden Faktoren als zusätzliche unabhängige Variablen in die Analyse einbezogen werden (Bortz & Döring, 2006, S. 13).

Im Rahmen einer Literaturrecherche konnten folgende lebensstilbezogene Faktoren, die möglicherweise für beide Erkrankungen eine Rolle spielen, identifiziert werden:

Body-Mass-Index

Ein höherer BMI ist laut einem Review von 24 Studien durch den World Cancer Research Fund (2018) mit der erhöhten Chance eines Prostatakarzinoms verbunden (kumulatives Odds Ratio (OR): 1,08 pro 5 kg/m²; 95%-KI: 1,04-1,12). Die unadjustierte Chance an MGUS zu erkranken ist laut einer Fall-Kontroll-Studie bei einem BMI >30 kg/m² 1,34-fach erhöht (95%-KI: 1,20-1,49) (Boursi et al., 2016).

Körperliche Aktivität

Der World Cancer Research Fund bezeichnet die Datenlage zum Einfluss der körperlichen Aktivität auf das Risiko eines Prostatakarzinoms in seinem Bericht von 2018 als limitiert, sodass bisher keine Einordnung dieses Faktors erfolgte (World Cancer Research Fund, 2018). Die Autoren einer Meta-Analyse von 2019 haben auf Grundlage ihrer Daten Hinweise auf einen protektiven Effekt einer höheren körperlichen Aktivität bezüglich der Prostatakarzinom-spezifischen Mortalität gesehen (Peisch et al., 2017). Es konnten keine Studien zum Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und MGUS identifiziert werden. In einer aktuellen Meta-Analyse ist jedoch der Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und dem Multiplen Myelom untersucht worden (Psaltopoulou et al., 2019). Hierbei ist kein eindeutiger Effekt einer höheren körperlichen Aktivität festgestellt worden (RR: 0,92; 95%-KI: 0,72-1,21).

Rauchen

In einer Meta-Analyse von Islami et al. (2014) ist bezüglich des Rauchens Folgendes festgestellt worden: In Studien vor 1995 zeigten die Effektschätzer eine geringe Variation und zeigten für Raucher ein erhöhtes Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken (RR: 1,06; 95%-KI: 1,00-1,12). Studien nach 1995 wiesen eine deutlich breitere Streuung der Effektschätzer auf und zeigten eine inverse Beziehung (RR: 0,90; 95%-KI: 0,85-0,96). Diese Veränderung haben die Autoren auf die Einführung des PSA-Screenings zurückgeführt, die sie auf 1995 datierten. Die Chance an MGUS zu erkranken ist in einer Fall-Kontroll-Studie von Boursi et al. (2016) für Personen, die jemals geraucht hatten, als erhöht festgestellt worden (OR: 1,27; 95%-KI: 1,14-1,40). Auch Daten aus der HNR Studie haben die Vermutung unterstützt, dass Rauchen einen Risikofaktor für die Entwicklung von MGUS darstellen könnte (B. Schmidt et al., 2019). Dieser Effekt war jedoch vor allem bei den weiblichen Studienteilnehmern zu beobachten, während er sich für die männlichen Probanden nur andeutete.

Ernährung

Molkereiprodukte sind vom World Cancer Research Fund (2018) bei limitierter Datenlage als vermutlich risikoerhöhend für ein Prostatakarzinom eingestuft worden. Weitere Ernährungsfaktoren wurden aufgrund der Limitation als fragliche Risikofaktoren bezeichnet (World Cancer Research Fund, 2018). Eine Studie von 2018 hat darauf hingewiesen, dass die Ernährung sowohl das Risiko MGUS zu entwickeln als auch das Risiko einer Progression zum Multiplen Myelom beeinflussen kann (Thordardottir et al., 2018). Insbesondere der hohe Konsum von Früchten ging mit einem reduzierten Risiko einher. Eine aktuelle Untersuchung aus der HNR Studie hat diese Vermutung gestützt (B. Schmidt et al., 2019).

Alkohol

Zhao et al. (2016) haben das Risiko für ein Prostatakarzinom bei hohem Alkoholkonsum gegenüber Abstinenz als erhöht angegeben (RR: 1,18, 95%-KI: 1,09-1,27). Die Chance an MGUS zu erkranken hat sich im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie bei Überschreiten eines Grenzwertes von 100 mg/Tag als möglicherweise erhöht gezeigt (OR: 1,11; 95%-KI: 0,86-1,44) (Pasqualetti et al., 1996).

Pestizide

In einer aktuellen Meta-Analyse konnte aufgezeigt werden, dass die Exposition mit Pestiziden das Risiko für ein Prostatakarzinom erhöht (RR: 1,15; 95%-KI: 1,01-1,32) (Krstev & Knutsson, 2019). Im Rahmen einer Studie von Landgren et al. (2009) ist die Prävalenz von MGUS unter Männern, die beruflich Pestiziden ausgesetzt sind, mit einer Kontrollgruppe verglichen worden. MGUS ist in der exponierten Gruppe 1,9-mal (95%-KI: 1,3-2,7) häufiger festgestellt worden, sodass die Autoren einen kausalen Zusammenhang vermuteten.

Gesundheitsbezogene Faktoren

Diabetes mellitus

Das Vorliegen eines Diabetes Mellitus hat in der Prostate Cancer Prevention Trial nach einer Adjustierung für weitere Faktoren (Alter, Ethnie, Therapie, Familienanamnese bzgl. Prostatakarzinom und BMI) einen protektiven Effekt bezüglich eines Prostatakarzinoms gezeigt (OR: 0,66; 95%-KI: 0,52-0,83) (Gong et al., 2006). Für MGUS ist bei der Überprüfung potenzieller Risikofaktoren in einer Fall-Kontroll-Studie in einer Analyse eine mögliche Risikoerhöhung unter Diabetikern festgestellt worden (OR: 1,30; 95%-KI: 1,13-1,50) (Boursi et al., 2016). Die Autoren vermuteten jedoch, dass dieser Zusammenhang am ehesten auf Detection Bias zurückzuführen sei.

Hypercholesterinämie

Shafique et al. (2012) haben aus den Ergebnissen von zwei großen Kohortenstudien mit langer Nachverfolgung geschlussfolgert, dass Männer mit erhöhten Cholesterinwerten kein generell erhöhtes Risiko haben, an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Das Risiko für ein aggressives Prostatakarzinom hat sich allerdings erhöht gezeigt. Für MGUS hat sich eine Hyperlipidämie ohne eine Adjustierung für andere potenzielle Risikofaktoren in der Studie von Boursi et al. (2016) als Risikofaktor dargestellt (OR: 1,28; 95%-KI: 1,15-1,42). Nach erfolgter Adjustierung für weitere untersuchte Variablen (Übergewicht, Rauchstatus, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Koronare Herzkrankheit und Autoimmunerkrankung) war dieser Effekt jedoch nicht mehr erkennbar (OR: 0,98; 95%-KI: 0,87-1,11).

Einnahme von Statinen

Bansal et al. (2012) haben in einer Meta-Analyse einen protektiven Effekt der Einnahme von Statinen auf das Risiko eines Prostatakarzinoms gezeigt (RR: 0,93; 95%-KI: 0,87-0,99). In

einer aktuellen populationsbasierten Fall-Kontroll-Studie aus Kanada konnte hingegen kein klarer Zusammenhang zwischen der Einnahme von Statinen und dem Auftreten von Prostatakarzinomen festgestellt werden (OR: 0,96, 95%-KI: 0,90-1,03) (Righolt et al., 2019). Das Risiko maligner hämatologischer Erkrankungen allgemein ist im Rahmen einer Meta-Analyse bei der Einnahme von Statinen als erniedrigt festgestellt worden (RR: 0,81, 95%-KI: 0,70-0,92) (Yi et al., 2014). Zum Effekt auf das Risiko für MGUS konnte keine Studie identifiziert werden.

Aspirin

In einer Meta-Analyse haben Liu et al. (2014) eine erniedrigte Chance eines Prostatakarzinoms bei Einnahme von Aspirin aufgezeigt (OR: 0,92; 95%-KI: 0,87-0,97). Auch das Risiko eines Multiplen Myeloms hat sich in einer Studie bei Aspirin-Einnahme erniedrigt gezeigt (Birmann et al., 2014). Ob hierbei die Entstehung von MGUS oder deren Progression zum Multiplen Myelom durch das Aspirin beeinflusst wurde, ist jedoch unklar geblieben.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Die Heinz Nixdorf Recall Studie

Die HNR Studie ist eine bevölkerungsbasierte prospektive Kohortenstudie (Erbel et al., 2012). Das Probandenkollektiv wurde in den Jahren 2000 bis 2003 als Zufalls-Stichprobe der Wohnbevölkerung von Essen, Bochum und Mülheim an der Ruhr gezogen und zu einer Erstuntersuchung (T0) eingeladen. Neben einem festen Wohnsitz in einer der drei Städte stellte ein Alter zwischen 45 und 75 Jahren das einzige Einschlusskriterium dar. Es wurde eine Rekrutierungsrate von 55,8 % verzeichnet. Personen, die eine Teilnahme an der Studie ablehnten, erhielten einen sogenannten Nonresponder-Fragebogen (Stang et al., 2005). Hierdurch konnte festgestellt werden, dass ein geringerer Teil dieser Personengruppe einen hohen sozioökonomischen Status aufwies. Zudem gab es eine größere Anzahl aktiver Raucher unter den Nichtteilnehmern.

Das Untersuchungsprogramm für die Teilnehmer zum Zeitpunkt T0 wurde von Erbel et al. (2012) ausführlich beschrieben. Es umfasste unter anderem ein standardisiertes Computer-assistiertes Interview (CAPI), Blutdruckmessungen, eine ausführliche Medikamenten-Anamnese, eine computertomographische Untersuchung des Herzens und die Gewinnung von Blut- und Urinproben. Die Bestimmung einiger Werte aus den Proben wurde umgehend durchgeführt. Darüber hinaus erfolgte die tiefgefrorene Lagerung in einer Biodatenbank, um spätere labormedizinische Untersuchungen zu ermöglichen. In den Jahren 2006-2008 (T1) und 2011-2016 (T2) fanden zwei weitere Untersuchungsdurchläufe statt, zu denen alle Studienteilnehmer erneut eingeladen wurden. Mit 90,2 % konnte vor allem zum Zeitpunkt T1 eine hohe Wiederteilnahmerate erzielt werden (Erbel et al., 2012). Probanden, die nicht in der Lage waren an den Follow-Up-Untersuchungen teilzunehmen, wurden ersatzweise in einem standardisierten Telefoninterview befragt (Bokhof et al., 2014). Wenn auch hierzu keine Möglichkeit bestand, wurden die benötigten Informationen zum jeweiligen Probanden über einen Angehörigen eingeholt. Personen, welche die Studienteilnahme abbrachen, erhielten einen Nonresponder-Fragebogen. Insgesamt handelte es sich um einen nach DIN ISO 9001:2000/2008 bestätigten Untersuchungsablauf (Erbel et al., 2012). Die Studie wurde durch die lokale Ethikkommission bestätigt. Alle Probanden willigten schriftlich in die Studienteilnahme ein.

Im Rahmen der postalischen Nachverfolgung erhielten die Probanden seit 2002 jährlich einen Fragebogen (Self-Administered Questionnaire), in dem Änderungen des Gesundheitszustandes, Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte abgefragt wurden. Zur Validierung der Eigenangaben wurden bei Verdacht auf einen primären oder sekundären Endpunkt genaue Befunde beim behandelnden Arzt angefordert und von Mitarbeitern der Studie geprüft. Die Probanden haben diesem Verfahren mittels einer schriftlichen Einwilligungserklärung zugestimmt. Im Todesfall wurde die Todesbescheinigung beim Standesamt angefordert, ebenfalls im Hinblick auf einen Endpunktverdacht gesichtet und benötigte Befunde angefordert. Bestätigte Verdachtsfälle wurden anschließend in einer Datenbank dokumentiert. Dieses Vorgehen führte zur Sicherung und Ergänzung der Probandenangaben, sodass die Möglichkeit einer hochwertigen wissenschaftlichen Auswertung gesichert wurde.

3.2 Datenerhebung und Variablendefinition

Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz

Die Feststellung einer MGUS in der HNR Studie wurde in einer Publikation von Eisele et al. (2012) ausführlich beschrieben und erfolgte anhand der Serumproben, die im Rahmen von T0, T1 und T2 entnommen und bei -80°C gelagert wurden. Es wurden eine Standard-Serumelektrophorese sowie eine Screening-Immundefixationselektrophorese, bei der fünfwertige Antiseren zum Einsatz kamen, durchgeführt. Deuteten die Ergebnisse dieser Untersuchungen in Form einer sichtbaren oder vermuteten monoklonalen Bande auf das Vorliegen der Paraproteinämie hin, so wurde zur Bestätigung des Verdachts eine Immundefixationselektrophorese mit Antiseren gegen γ , α , μ , κ und λ angewendet. Im Falle einer Light-Chain MGUS wurden zusätzlich Antiseren gegen δ und ϵ verwendet. Bei allen Proben wurde eine Nephelometrie zur Messung der freien Leichtketten κ und λ vorgenommen und eine κ/λ -Rate berechnet. Um diese Ergebnisse einzuordnen, orientierte man sich an Intervallen für Normwerte, die zuvor von Katzmann et al. (2002) veröffentlicht worden waren: κ : 3,3-19,4 mg/l; λ : 5,7-26,3 mg/l; κ/λ : 0,26-1,65. In die Bewertung der Diagnose flossen Laborergebnisse, Krankheitsgeschichte und die festzustellende Konzentration des M-Proteins im Serum des Probanden ein. Zur Diagnosestellung wurden die empfohlenen Kriterien der International Myeloma Working Group (2003) herangezogen: Konzentration des M-Protein im Serum <30g/l, klonale Plasmazellen im Knochenmark

<10 % und Fehlen von Endorgan- oder Gewebeschäden, die durch MGUS verursacht wurden. Das Vorliegen eines Multiplen Myeloms wurde analog zum Prostatakarzinom erfasst.

Prostatakarzinom

Die Datenerhebung bezüglich des Prostatakarzinoms erfolgte zu T0 über das CAPI und anschließend durch den jährlichen Fragebogen. Man erfragte konkret, ob bei dem Probanden jemals ein Arzt eine Krebserkrankung festgestellt hat (wenn ja, welche?) und erkundigte sich nach weiteren körperlichen Erkrankungen, Krankenhausaufenthalten sowie Operationen. Im Zuge der T1 wurde das CAPI wiederholt, um die Vollständigkeit der Angaben aus der jährlichen Befragung zu prüfen und zu ergänzen. Falls die Antworten der Probanden unzureichende Informationen lieferten, erfolgte eine telefonische Nachfrage. Auch Nonresponder-Fragebögen und Todesbescheinigungen wurden hinsichtlich bisher unbekannter Krebserkrankungen ausgewertet. Zu allen berichteten Krebsdiagnosen, Operationen oder Krankenhausaufenthalten wurden in einem zweiten Schritt beim behandelnden Arzt genaue medizinische Informationen (z. B. Arztbrief oder Pathologiebefund) angefordert. Die erhaltenen Unterlagen wurden gesichtet und bestätigte Krebsfälle mit ICD-10-Code und allen relevanten vorliegenden Informationen (u. a. Lokalisation, Staging, Diagnosedatum, Morphologiecode) in einer Datenbank dokumentiert.

Potenzielle Risikofaktoren

Bereits bekannte potenzielle Risikofaktoren für MGUS und das Prostatakarzinom wurden als mögliche Confounder angesehen und in die Analyse miteinbezogen. Den Ansatzpunkt zur Identifikation potenzieller gemeinsamer Risikofaktoren stellte hierbei das Buch „Cancer Epidemiology and Prevention“ dar (Thun et al., 2017, Kapitel 41 u. 53). Zur näheren Beurteilung erfolgte anschließend eine Sichtung der Primärarbeiten sowie eine gezielte Recherche nach weiteren Publikationen zum Zusammenhang des potenziellen Risikofaktors zu MGUS, dem Multiplen Myelom oder dem Prostatakarzinom.

Verfügbar waren zum Zeitpunkt T0 erhobene Daten zu den Variablen Bildung, BMI, körperliche Aktivität, Rauchstatus, Alkoholkonsum, Cholesterinwerte, Einnahme von Statinen, Vorliegen eines Diabetes mellitus und Ernährungsgewohnheiten. Der Bildungsstand wurde im Rahmen des CAPI erhoben, entsprechend der International Standard Classification of Education als Gesamtzahl der Bildungsjahre erfasst und

anschließend in vier Kategorien unterteilt (≤ 10 Jahre, 11-13 Jahre, 14-17 Jahre, ≥ 18 Jahre) (UNESCO Institute for Statistics, 2012). Der BMI (kg/m^2) wurde aus vom Studienpersonal standardisiert gemessenen Werten zu Größe und Gewicht berechnet. Die körperliche Aktivität (Metabolisches-Äquivalent-Stunden (MET-h)/Woche)) wurde im Rahmen des CAPI erhoben. Der Rauchstatus wurde kategorisiert in: aktiver Raucher (aktives Zigarettenrauchen im vergangenen Jahr), ehemaliger Raucher (Zigarettenrauchen vor dem vergangenen Jahr) und Nieraucher. Der Alkoholkonsum (g/Woche) wurde aus Angaben zu Anzahl und Art der alkoholhaltigen Getränke pro Woche errechnet. Die Variable Diabetes mellitus wurde als positiv gewertet, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf: Diabetes mellitus in der medizinischen Vorgeschichte, Nüchtern-Plasmaglukose >125 mg/dL, Nicht-Nüchtern-Plasmaglukose >200 mg/dL oder $\text{HbA1c} > 6,5$ %. Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin (mg/dL) wurden aus den Blutproben der Probanden bestimmt. Informationen über die Einnahme von Statinen wurden in einem Fragebogen erhoben. Zur Ermittlung der Ernährungsgewohnheiten (Milchprodukte, Früchte, Gemüse, Fisch) wurde ein validierter Verzehrshäufigkeitsfragebogen (Food Frequency Questionnaire) genutzt. Die Informationen zur Verzehrshäufigkeit wurden dichotomisiert. Ein „hoher Konsum“ lag vor bei einer Frequenz von mindestens 4-6 Mal/Woche bezogen auf Milchprodukte, Früchte und Gemüse und mindestens 1-3 Mal/Woche bezogen auf Fisch. Um näherungsweise auch mögliche genetische Einflüsse zu berücksichtigen wurde die Familienanamnese bezüglich eines Prostatakarzinoms analog zu den potenziellen Risikofaktoren miteinbezogen. Die Erhebung erfolgte bei T0 und es wurden der Vater und bis zu neun Brüder berücksichtigt.

3.3 Statistische Analysen

Deskription

In die Analysen zur Untersuchung der Fragestellung flossen die Daten von 2.385 männlichen Probanden ein. Zuvor ausgeschlossen wurden neben 2.419 weiblichen Studienteilnehmern auch 20 männliche Probanden aufgrund fehlender Informationen zu MGUS oder der Bildungsdauer (Abbildung 3).

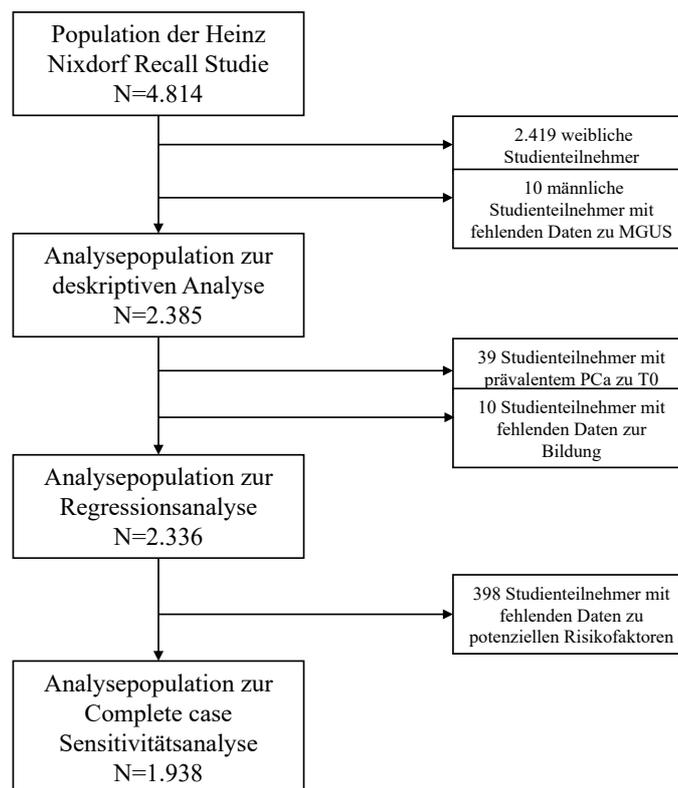


Abbildung 3: Flussdiagramm zum Einschluss der Studienteilnehmer der Heinz Nixdorf Recall Studie in die Analysen

N=Anzahl der Probanden, MGUS=Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz, PCa=Prostatakarzinom, T0=Erstuntersuchung der Heinz Nixdorf Recall Studie

Die Daten der Probanden wurden univariat deskriptiv bezüglich des Alters, sozioökonomischen Status (Anzahl von Bildungsjahren) sowie des Vorkommens von MGUS, Prostatakarzinomen und potenziellen Risikofaktoren betrachtet. Für MGUS wurde hierbei die Prävalenz mit einer Aufschlüsselung nach Subtypen dargestellt. Im Falle des Prostatakarzinoms wurden Prävalenz, Inzidenzrate und durchschnittliche Beobachtungszeit berechnet. Zu den kontinuierlichen Variablen Alter, BMI und den Cholesterin-Werten (LDL, HDL, Gesamtcholesterin) wurde der Mittelwert mit Standardabweichung berichtet. Aufgrund einer asymmetrischen Verteilung wurden für die körperliche Aktivität (MET-h/Woche) und den Alkoholkonsum (Getränke/Woche) Median und Interquartilabstand zur Beschreibung der Daten gewählt. Zu den dichotomen Variablen Diabetes, Einnahme von Statinen und geringer Konsum von Fisch, Früchten, Milch, Käse und Joghurt/Quark wurde

jeweils die absolute und relative Häufigkeit des Vorkommens angegeben. Bei Rauchstatus und Bildungsjahren erfolgte die Präsentation von absoluten und relativen Häufigkeiten der kategorialen Ausprägungen.

Es folgte eine bivariate Charakterisierung mit einer Unterteilung des Kollektivs in vier zu vergleichende Gruppen (Gruppe 1: Probanden ohne MGUS oder Prostatakarzinom, Gruppe 2: Probanden mit MGUS und Prostatakarzinom, Gruppe 3: Probanden nur mit MGUS, Gruppe 4: Probanden nur mit Prostatakarzinom). Diese Gruppen wurden ebenfalls anhand des Alters, des sozioökonomischen Status und des Vorkommens der potenziellen Risikofaktoren beschrieben. Durch diese strukturierte Aufschlüsselung wurde ein erster Vergleich der Charakteristika der vier Gruppen ermöglicht.

Assoziationsanalyse

Für die Probanden, die sowohl am Prostatakarzinom als auch an MGUS erkrankten, wurde unter Verwendung der Diagnosezeitpunkte eine Grafik erstellt, um die Zeitlichkeit des Zusammenhangs zu beurteilen. Von allen weiteren Analysen wurden Probanden mit prävalentem Prostatakarzinom zu T0 (N=39) ausgeschlossen, während inzidente (erstmalig detektiert zu T1 oder T2) und prävalente (bereits zu T0 detektiert) Fälle von MGUS für die weitere Assoziationsanalyse in einer dichotome Variable (jemals MGUS [ja/nein]) zusammengefasst wurden. Nach Überprüfung der Proportional Hazard-Annahme wurden mittels einer Cox-Regression mit MGUS als unabhängiger und inzidenten Prostatakarzinomen als abhängiger Variable Hazard Ratios (HR) mit dazugehörigen 95%-KI berechnet. Hierbei wurde ein Basismodell kalkuliert, das bereits eine Adjustierung für Alter und Bildungsjahre als Confounder enthielt. Dieses Basismodell wurde anschließend für jeweils einen der zuvor genannten potenziellen Risikofaktoren als möglicherweise zusätzlichem Confounder adjustiert. Probanden mit fehlender Information zum betreffenden potenziellen Risikofaktor wurden hierbei ausgeschlossen. Im Gesamtmodell wurde das BM schließlich für alle potenziellen Risikofaktoren zugleich adjustiert. Eine Ausnahme bildete hierbei das Gesamtcholesterin, da dieser Laborwert eine zu große Abhängigkeit zum LDL-Cholesterin aufweist und daher nicht beide Werte zugleich im Cox-Regressionsmodell berücksichtigt werden können. Abbildung 4 gibt einen Überblick über den Ablauf des Vorgehens bei der Hauptanalyse. Dieser wurde anschließend mit einer Stratifizierung nach den unterschiedlichen MGUS-Isotypen wiederholt. Um den Einfluss fehlender Werte bei

einigen Variablen auf diese Analysen zu prüfen, wurde eine Complete Case Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

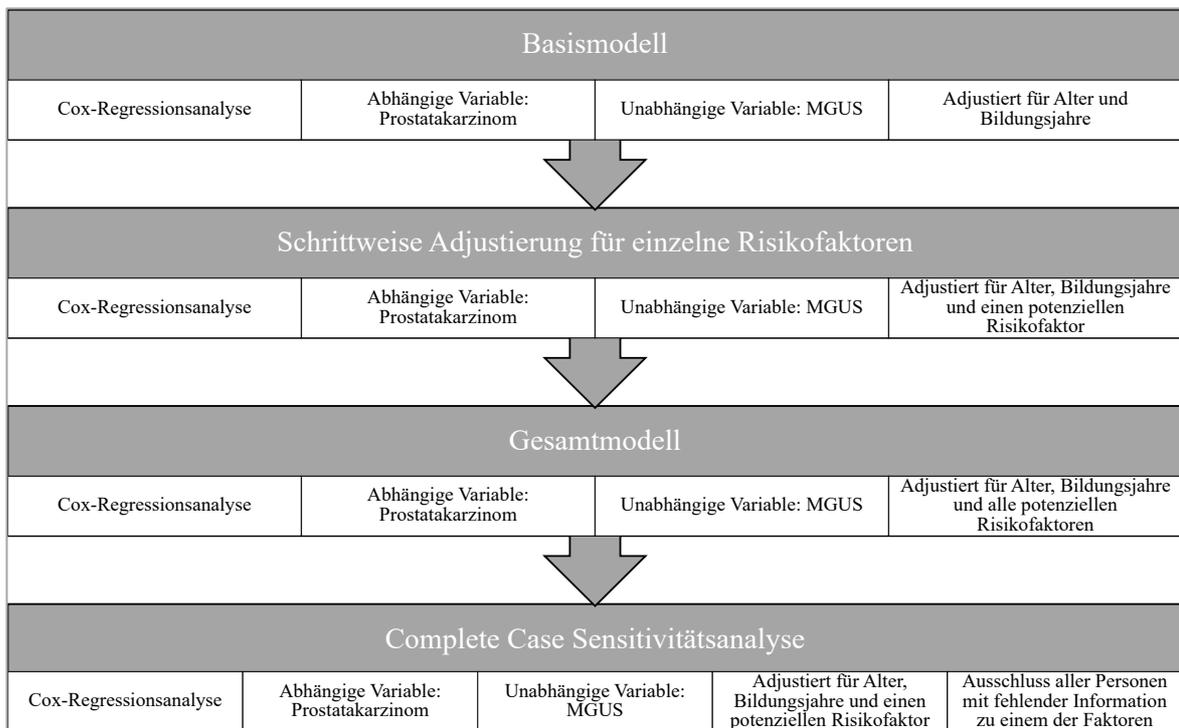


Abbildung 4: Ablauf der Hauptanalyse

MGUS=Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz

Weitere Analysen

Die Assoziation zwischen den potenziellen Risikofaktoren und MGUS wurde mittels einer logistischen Regressionsanalyse, adjustiert für Alter und Bildung, geprüft. Zudem erfolgte eine alters- und bildungsadjustierte Cox-Regressionsanalyse zum Zusammenhang zwischen den potenziellen Risikofaktoren und dem Prostatakarzinom.

Software

Alle Analysen wurden mittels IBM SPSS Statistics 24 durchgeführt. Abbildungen wurden mit Microsoft Excel und Powerpoint Version 16.43 erstellt.

4 ERGEBNISSE

4.1 Deskription der Analysepopulation

Die Daten von 2.385 männlichen Studienteilnehmern mit bekanntem MGUS-Status wurden analysiert. Eine Übersicht über die Charakteristika der Analysepopulation gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Charakteristika der männlichen Studienteilnehmer der Heinz Nixdorf Recall Studie.

N ‡	2.385 (100,0 %)
Alter * (Jahre)	59,7 (\pm 7,8)
Bildungsdauer ‡ [10]	
≤ 10 Jahre	120 (5,1 %)
11-13 Jahre	1.135 (47,8 %)
14-17 Jahre	796 (33,5 %)
≥ 18 Jahre	324 (13,6 %)
Body-Mass-Index (kg/m²) * [12]	28,2 (\pm 4,0)
Körperliche Aktivität (MET-h/Woche) † [39]	35,0 (15,7-66,0)
Rauchen ‡ [5]	
Nieraucher	665 (27,9 %)
Ehemaliger Raucher	1.104 (46,4 %)
Aktiver Raucher	611 (25,7 %)
Alkohol (g/Woche) † [42]	46,3 (6,9-118,6)
Diabetes mellitus ‡	473 (19,8 %)
Gesamtcholesterin (mg/dL) * [8]	224,7 (\pm 38,3)
LDL-Cholesterin (mg/dL) * [16]	145,1 (\pm 35,5)
HDL-Cholesterin (mg/dL) * [10]	51,0 (\pm 14,4)
Einnahme von Statinen ‡ [171]	289 (13,1 %)
Hoher Milchkonsum ‡ [126]	655 (29,0 %)
Hoher Joghurt-/Quarkkonsum ‡ [104]	983 (43,1 %)
Hoher Käsekonsum ‡ [84]	1.140 (49,5 %)
Hoher Fruchtkonsum ‡ [41]	1.428 (60,9 %)
Hoher Gemüsekonsum ‡	
roh [42]	588 (25,1 %)
gekocht [40]	705 (30,1 %)
Hoher Fischkonsum ‡ [43]	820 (35,0 %)
Familienanamnese Prostatakarzinom ‡	69 (2,9 %)
MGUS	157 (6,6 %)
Prostatakarzinom ‡	
prävalent	39 (1,6 %)
inzident	143 (6,0 %)
Multiples Myelom (inzident)	11 (0,5 %)

N=Anzahl der Probanden,* Mittelwert (\pm Standardabweichung), ‡ Anzahl (%), † Median (Interquartilabstand), [Anzahl fehlender Werte], MGUS=Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz, MET-h/Woche=Metabolisches Äquivalent-Stunden

Das mittlere Alter der untersuchten Männer lag bei ca. 60 Jahren. 47,1 % der Probanden wiesen eine Bildungsdauer von mindestens 14 Jahren auf. Der Body-Mass-Index lag bei symmetrischer Verteilung mit 28,2 kg/m² durchschnittlich im übergewichtigen Bereich. Für die körperliche Aktivität zeigte sich eine breite Streuung mit asymmetrischer Verteilung und einem Median von 35,0 MET-h/Woche. Der wöchentliche Alkoholkonsum lag im Median bei 46,3 g und zeigte ebenfalls eine sehr heterogene Verteilung mit breiter Streuung. Während sich der Mittelwert des Gesamtcholesterins mit 224,7 mg/dL erhöht zeigte, lag er für HDL- und LDL-Cholesterin im Normbereich.

Es gab insgesamt 157 Fälle von MGUS (6,58 %) über alle drei Erhebungszeitpunkte, von denen der überwiegende Teil (58,6 %) als IgG-MGUS identifiziert wurde. In 19,8 % lag eine IgM-MGUS und in 14,7 % der Fälle eine IgA-MGUS vor. In elf Fällen (7,0 %) konnte der Isotyp nicht eindeutig bestimmt werden. Kein Proband mit unbestimmtem Isotyp erhielt die Diagnose eines Prostatakarzinoms. Kennzahlen zur näheren Charakterisierung zeigt Tabelle S- 1. 59 der 157 MGUS-Fälle traten inzident auf. Ein Multiples Myelom entwickelten elf Probanden. Bei keinem der Probanden mit Multiplem Myelom wurde ein Prostatakarzinom festgestellt.

Insgesamt wurden 182 Prostatakarzinome über den gesamten Beobachtungszeitraum erfasst (7,64 %). Hiervon waren 39 Prostatakarzinome zur Baseline Untersuchung prävalent (Diagnose vor T0). Die mediane Beobachtungszeit für die Erfassung der 143 inzidenten Prostatakarzinome betrug 13,6 Jahre (IQR: 9,6-15,5 Jahre) und es wurde eine Inzidenzrate von 497 pro 100.000 Personenjahre (95%-KI: 422-586 pro 100.000 Personenjahre) verzeichnet. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 68,3 Jahren ($\pm 6,6$ Jahre).

Tabelle S- 2 stellt die Charakteristika der Population stratifiziert nach dem Vorliegen von MGUS und/oder einem Prostatakarzinom dar. Probanden, die weder ein Prostatakarzinom noch MGUS aufwiesen, waren im Schnitt bei Eintritt in die Studie jünger als Probanden mit MGUS und/oder Prostatakarzinom. Bezüglich weiterer dargestellter Faktoren zeigte sich keine gravierende Abweichung der Häufigkeitsverteilung in den Subgruppen.

4.2 Assoziationsanalyse

4.2.1 Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz und Prostatakarzinome

Zeitlichkeit der Assoziation

Bei 21 Probanden der Analysepopulation wurde sowohl MGUS als auch ein Prostatakarzinom festgestellt. Nach einer Aufschlüsselung nach dem Diagnosezeitpunkt (Abbildung 5) zeigte sich, dass MGUS in 18 dieser Fälle vor der Diagnose des Prostatakarzinoms festgestellt wurde. Da ein Screening nach MGUS nur zu drei Zeitpunkten in einem ungefähr 5-jährigen Abstand erfolgte, ließ sich kein exaktes Datum, sondern ein Zeitintervall des Auftretens benennen. In drei der 21 Fälle wurde das Prostatakarzinom in ebendiesem Zeitintervall diagnostiziert, sodass die genaue zeitliche Reihenfolge in diesen Fällen nicht klar definiert werden konnte. Zwei dieser drei betroffenen Fälle wurden von den nachfolgenden Analysen ausgeschlossen, da es sich um prävalente Prostatakarzinome handelte. In der Analysepopulation konnte kein Fall identifiziert werden, in dem das Prostatakarzinom eindeutig vor dem Auftreten von MGUS diagnostiziert wurde.

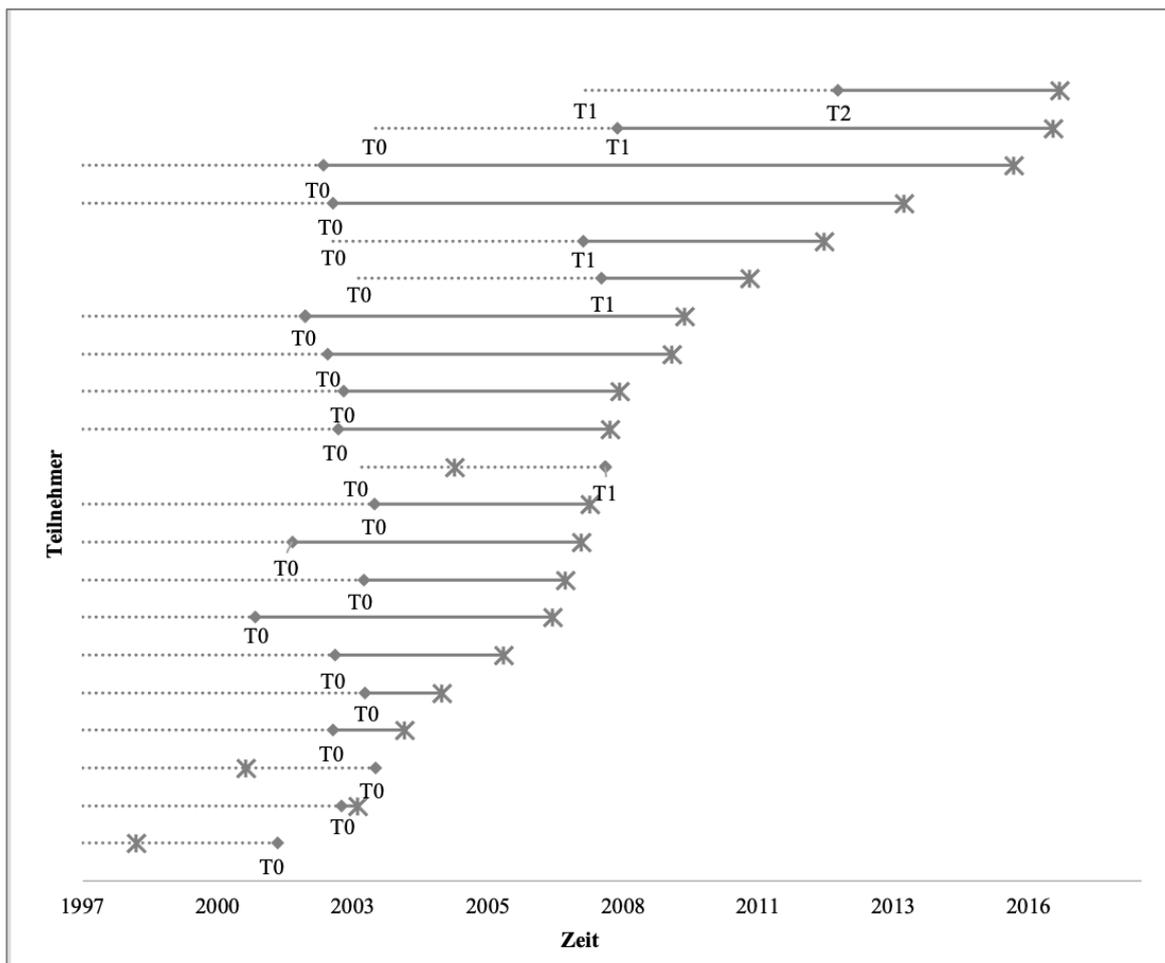


Abbildung 5: Zeitstrahlen für das Auftreten von Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz und Prostatakarzinomen für Studienteilnehmer der Heinz Nixdorf Recall Studie mit beiden Diagnosen (N=21).

Kreuz=Diagnosedatum des Prostatakarzinoms; Raute=Untersuchungsdatum der MGUS-Diagnose; gepunktete Linie=Zeitintervall, in dem MGUS aufgetreten ist; T0=Datum der Erstuntersuchung, T1=Datum der Zweituntersuchung, T2=Datum der Drittuntersuchung

Assoziationsanalyse zum Zusammenhang zwischen MGUS und Prostatakarzinomen

Das Zutreffen der Proportional Hazards-Annahme in diesem Modell wurde durch eine visuelle Beurteilung der Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung S- 1) sowie der Schoenfeld-Residuen (Abbildung S- 2) bestätigt. Im alters- und bildungsadjustierten Basismodell der Cox-Regressionsanalyse ergab sich für den Zusammenhang zwischen MGUS und dem Auftreten von Prostatakarzinomen (siehe Tabelle 2) ein HR von 2,00 (95%-KI: 1,23-3,25, $p=0,005$). Auch der Adjustierungsfaktor Alter zeigte in diesem Modell eine positive Assoziation zum Prostatakarzinom. Bezüglich der Bildungsdauer konnte aufgrund der

großen Konfidenzintervalle in diesem Modell kein klar gerichteter Einfluss aufgezeigt werden.

Tabelle 2: Hazard Ratios (HR) und korrespondierende 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) zum Zusammenhang zwischen Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und Prostatakarzinomen adjustiert für Alter und Bildung (N=2.336).

	HR	95%-KI	p-Wert
Alter	1,05	1,03-1,08	1,1*10 ⁻⁵
Bildungsdauer			
≤10 Jahre	1,22	0,50-2,97	0,667
11-13 Jahre	1,16	0,67-2,01	0,604
14-17 Jahre	1,33	0,76-2,33	0,318
≥18 Jahre	Ref.	Ref.	Ref.
MGUS	2,00	1,23-3,25	0,005

Ref.=Referenzgruppe

In den nachfolgenden Modellen, die eine Adjustierung des Basismodells für jeweils einen potenziellen gemeinsamen Risikofaktor beinhalteten, kam es zu geringfügigen Veränderungen des Effektschätzers für MGUS in beide Richtungen (Abbildung 6). Die Adjustierung für einen hohen Konsum von Joghurt/Quark führte beispielsweise zu einer leichten Erhöhung des HR_{MGUS} auf 2,06 (95%-KI: 1,27-3,36; p=0,004). Die stärkste Effektänderung trat bei einer Adjustierung für die Einnahme von Statinen auf, die zu einer Verringerung des HR_{MGUS} auf 1,91 (95%-KI: 1,14-3,20; p=0,014) führte. Die Spannweite der Verteilung des HR_{MGUS} der verschiedenen Modelle betrug 0,15. Im Gesamtmodell, das alle potenziellen gemeinsamen Risikofaktoren zugleich einschloss, zeigte sich ein HR_{MGUS} von 1,99 (95%-KI: 1,14-3,46; p=0,015).

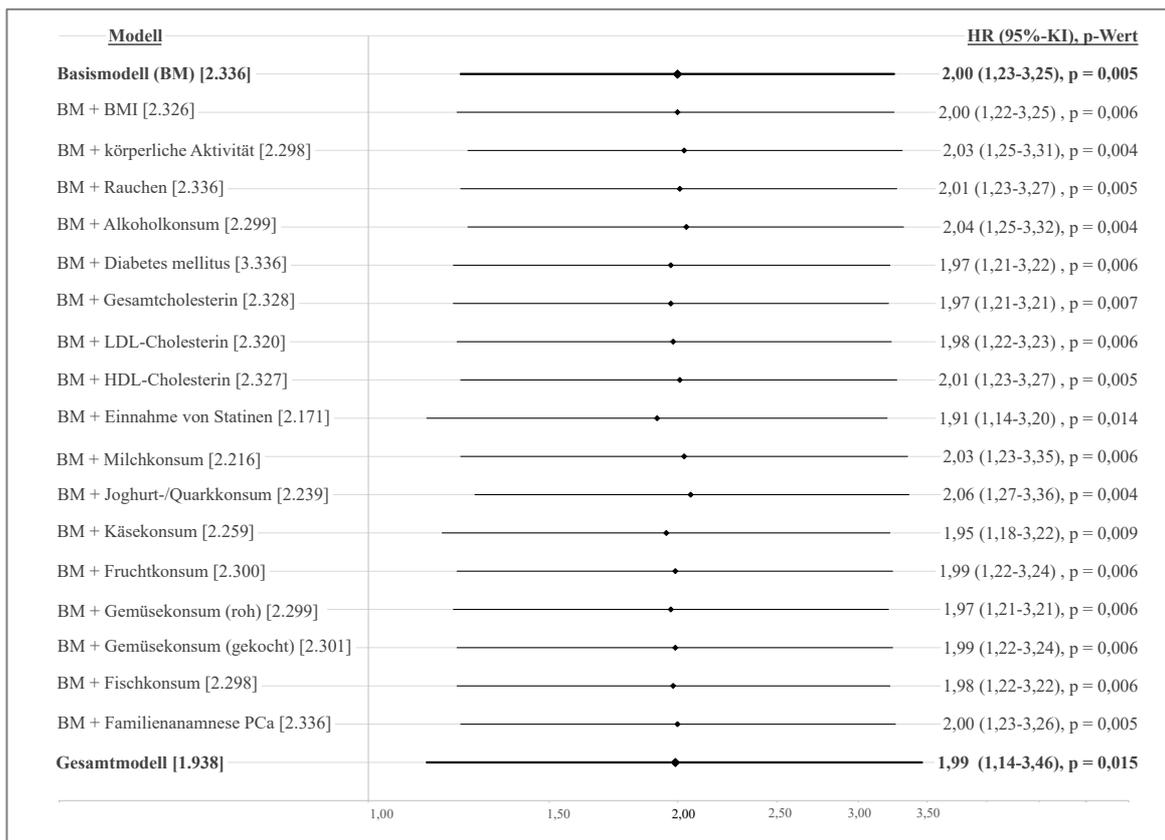


Abbildung 6: Hazard Ratios (HR) und korrespondierende 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) zur Assoziation von Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und inzidenten Prostatakarzinomen (PCa), schrittweise adjustiert für potenzielle gemeinsame Risikofaktoren.

BM=Basismodell=adjustiert für Alter und Bildung, [N]=Anzahl der einbezogenen Probanden, BMI=Body-Mass-Index, Gesamtmodell=adjustiert für Alter, Bildung und alle potenziellen gemeinsamen Risikofaktoren (außer Gesamtcholesterin)

Assoziationsanalyse zum Zusammenhang zwischen Isotypen der Monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz und Prostatakarzinomen

Die Berechnung des Basismodells stratifiziert nach den Isotypen von MGUS (Abbildung 7) ergab für alle drei untersuchten Isotypen (IgA, IgG und IgM) eine unterschiedlich starke Assoziation zum Prostatakarzinom. Die schwächste Assoziation zeigte sich für IgG-MGUS (HR: 1,25; 95%-KI: 0,58-2,69; p=0,57), während der Effektschätzer für IgA-MGUS schon deutlich höher ausfiel (HR: 2,14; 95%-KI: 0,68-6,74; p=0,19). IgM-MGUS war in dieser Analyse am stärksten mit dem Prostatakarzinom assoziiert (HR: 5,21; 95%-KI: 2,63-10,31; p =2*10⁻⁶). Die Effektschätzer aller drei Subtypen wurden von einem weiten 95%-KI

begleitet. Diese geringere Präzision der Schätzung ist auf die jeweils geringe Anzahl an Fällen von Prostatakarzinomen in den einzelnen Subgruppen zurückzuführen (Tabelle 3).

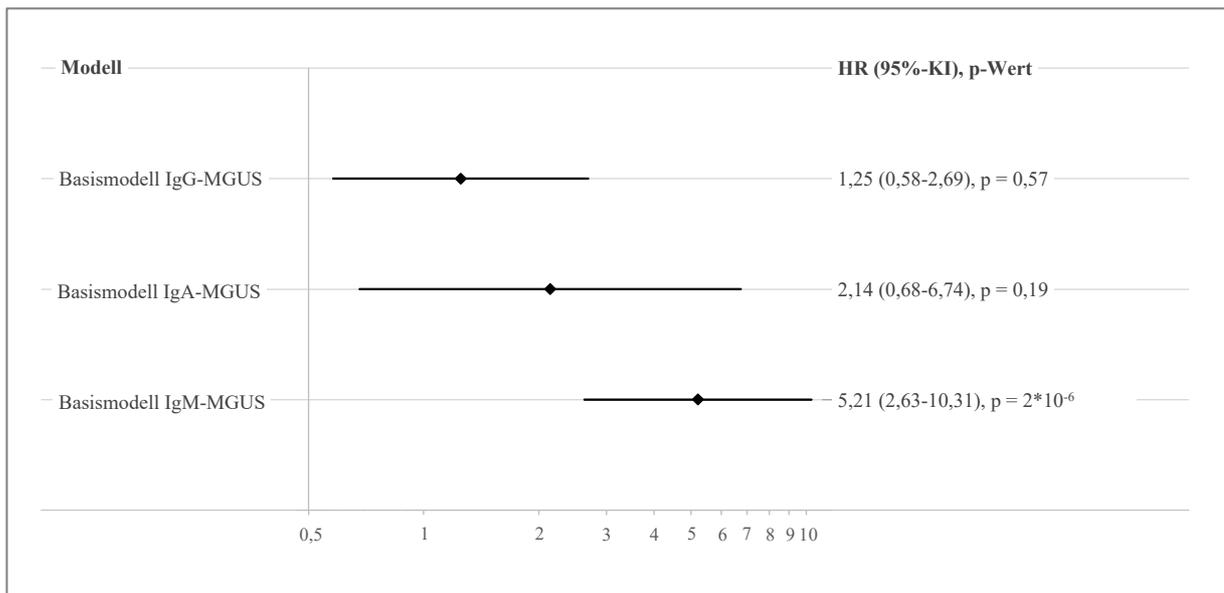


Abbildung 7: Hazard ratios (HR) und korrespondierende 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) zur Assoziation der verschiedenen Isotypen von Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und inzidenten Prostatakarzinomen, adjustiert für Alter und Bildung (Referenzgruppe: Probanden ohne MGUS; N=2.336).

Tabelle 3: Vorkommen von inzidenten Prostatakarzinomen stratifiziert nach dem Isotyp von Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS).

		Prostatakarzinom		Gesamt
		Nein	Ja	
MGUS- Isotyp	Kein MGUS	2.058	124	2.182
	IgG	82	7	89
	IgA	20	3	23
	IgM	22	9	31
	Andere	11	0	11
Gesamt		2.193	143	2.336

Die Ergebnisse der schrittweisen Adjustierung des Isotyp-stratifizierten Modells sind in Tabelle 4 dargestellt. Wie im nicht-stratifizierten Modell führte die Adjustierung für potenzielle gemeinsame Risikofaktoren nur zu geringen Veränderungen des HR. Es fiel

jedoch auf, dass die Adjustierung für einen potenziellen Risikofaktor bei den verschiedenen Isotypen unterschiedliche Effekte hervorrief. So führte beispielsweise die Berücksichtigung des Rauchstatus zu einem Anstieg des Effektschätzers bei IgA- und IgM-MGUS, hatte aber keinen Einfluss auf das HR der IgG-MGUS. Bei der Adjustierung für die Einnahme von Statinen stieg das HR für IgG-MGUS leicht an, während es bei IgA- und IgM-MGUS zu einer Verringerung des HR kam. Ähnliche Effekte zeigten sich auch bei der Erweiterung des Basismodells um Milch- und Fischkonsum.

Tabelle 4: Hazard ratios (HR) und korrespondierende 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) zur Assoziation der unterschiedlichen Isotypen von Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und inzidenten Prostatakarzinomen (PCa), schrittweise adjustiert für potenzielle gemeinsame Risikofaktoren

Modell	N	IgG			IgA			IgM		
		HR	95%-KI	p-Wert	HR	95%-KI	p-Wert	HR	95%-KI	p-Wert
BM	2.336	1,25	0,58-2,69	0,57	2,14	0,68-6,74	0,19	5,21	2,63-10,31	2*10 ⁻⁶
BM + BMI	2.326	1,22	0,57-2,63	0,61	2,22	0,70-7,01	0,17	5,35	2,69-10,61	8*10 ⁻⁶
BM + körperliche Aktivität	2.298	1,29	0,60-2,77	0,52	2,19	0,69-6,89	0,18	5,11	2,58-10,12	3*10 ⁻⁶
BM + Rauchstatus	2.336	1,24	0,58-2,66	0,58	2,24	0,71-7,08	0,17	5,36	2,70-10,63	2*10 ⁻⁶
BM + Alkoholkonsum	2.299	1,32	0,61-2,84	0,48	2,05	0,65-6,48	0,22	5,11	2,58-10,11	3*10 ⁻⁶
BM + Diabetes mellitus	2.336	1,25	0,58-2,68	0,57	2,06	0,65-6,49	0,22	5,19	2,62-10,30	2*10 ⁻⁶
BM + Gesamtcholesterin	2.328	1,22	0,57-2,62	0,61	2,09	0,66-6,58	0,21	5,24	2,65-10,38	2*10 ⁻⁶
BM + LDL-Cholesterin	2.320	1,23	0,57-2,64	0,60	2,19	0,69-6,90	0,18	5,21	2,63-10,32	2*10 ⁻⁶
BM + HDL-Cholesterin	2.327	1,26	0,59-2,71	0,56	2,09	0,66-6,61	0,21	5,34	2,69-10,60	2*10 ⁻⁶
BM + Statin-Einnahme	2.171	1,32	0,61-2,85	0,48	1,68	0,41-6,83	0,47	4,94	2,39-10,22	1,6*10 ⁻⁵
BM + Milchkonsum	2.216	1,34	0,62-2,89	0,45	2,25	0,71-7,12	0,17	5,12	2,49-10,55	9*10 ⁻⁶
BM + Joghurtkonsum	2.239	1,29	0,60-2,77	0,52	2,11	0,67-6,65	0,20	5,47	2,75-10,86	1*10 ⁻⁶
BM + Käsekonsum	2.259	1,11	0,49-2,53	0,80	2,19	0,69-6,90	0,18	5,34	2,69-10,60	2*10 ⁻⁶
BM + Fruchtkonsum	2.300	1,23	0,57-2,65	0,59	2,19	0,69-6,91	0,18	5,11	2,58-10,11	3*10 ⁻⁶
BM + Gemüsekonsum (roh)	2.299	1,23	0,57-2,65	0,59	2,12	0,67-6,96	0,20	5,13	2,59-10,15	3*10 ⁻⁶
BM + Gemüsekonsum (gekocht)	2.301	1,24	0,58-2,76	0,58	2,18	0,69-6,88	0,18	5,13	2,59-10,15	3*10 ⁻⁶
BM + hoher Fischkonsum	2.298	1,25	0,58-2,68	0,57	2,13	0,68-6,72	0,20	5,03	2,54-9,96	4*10 ⁻⁶
BM + Familienanamnese PCa	2.336	1,25	0,58-2,69	0,57	2,14	0,68-6,76	0,19	5,20	2,63-10,3	2*10 ⁻⁶
Gesamtes Modell *	1.938	1,31	0,57-3,01	0,53	2,00	0,51-8,72	0,29	5,23	2,37-11,55	4,4*10 ⁻⁵

BM=Basismodell=adjustiert für Alter und Bildung, N=Anzahl der einbezogenen Probanden, BMI=Body-Mass-Index, Gesamtmodell=adjustiert für Alter, Bildung und alle potenziellen gemeinsamen Risikofaktoren (außer Gesamtcholesterin)

4.2.2 Potenzielle Risikofaktoren

Assoziation der potenziellen Risikofaktoren zu Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz

In der alters- und bildungsadjustierten logistischen Regressionsanalyse ergab sich für drei der potenziellen Risikofaktoren ein Zusammenhang zu MGUS (Tabelle 5). Neben dem Alter (OR: 1,04; 95%-KI: 1,02-1,07; $p=1,14 \cdot 10^{-4}$) zeigte sich auch bei Probanden mit längerer Bildungsdauer eine erhöhte Chance, an MGUS zu erkranken. Sie stieg mit den Bildungsjahren, sodass die höchste Chance für Personen mit einer Bildungsdauer über 17 Jahren bestand. Der BMI stellte mit einem OR von 1,17 (95%-KI: 1,003-1,37; $p=0,046$) pro Standardabweichung den dritten potenziellen Risikofaktor dar, für den in dieser Analyse Hinweise auf eine Assoziation zu MGUS gefunden werden konnten. Für Gesamtcholesterin (OR: 1,13; 95%-KI: 0,97-1,33 pro Standardabweichung; $p=0,123$) und LDL-Cholesterin (OR: 1,15; 95%-KI: 0,98-1,35 pro Standardabweichung; $p=0,086$) deutete sich ebenfalls ein Zusammenhang an. Die Einnahme von Statinen zeigte den stärksten potenziell protektiven Effekt, der jedoch mit einem breiten 95%-KI einherging (OR: 0,75; 95%-KI: 0,44-1,27; $p=0,281$). Es zeigte sich kein eindeutiger Hinweis auf eine Assoziation weiterer Variablen zu MGUS.

Tabelle 5: Odds Ratios (OR) und korrespondierende 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) zur Assoziation der potenziellen Risikofaktoren zu Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) adjustiert für Alter und Bildung.

Potenzieller Risikofaktor	N	Fälle	OR	95%-KI	p-Wert
Alter	2.375	156	1,04	1,02-1,07	1,14*10 ⁻⁴
Bildungsdauer	2.375	156			
≤10 Jahre	120	5	0,39	0,15-1,03	0,057
11-13 Jahre	1.135	65	0,55	0,34-0,87	0,010
14-17 Jahre	796	57	0,70	0,44-1,12	0,138
≥18 Jahre	324	29	Ref.	Ref.	Ref.
BMI (kg/m²)^A	2.365	155	1,17	1,003-1,37	0,046
Körperliche Aktivität (MET-h/Woche)^A	2.336	151	0,96	0,81-1,14	0,650
Rauchstatus	2.375	156			
Nieraucher	665	46	Ref.	Ref.	Ref.
Ehemaliger Raucher	1.101	73	0,95	0,65-1,40	0,809
Aktiver Raucher	609	37	1,07	0,68-1,69	0,776
Alkoholkonsum (g/Woche)^A	2.333	153	1,03	0,88-1,22	0,698
Diabetes mellitus	2.375	156	1,02	0,68-1,52	0,943
Gesamtcholesterin (g/dL)^A	2.367	156	1,13	0,97-1,33	0,123
LDL-Cholesterin (g/dL)^A	2.359	155	1,15	0,98-1,35	0,086
HDL-Cholesterin (g/dL)^A	2.365	156	1,03	0,88-1,21	0,716
Einnahme von Statinen	2.208	146	0,75	0,44-1,27	0,281
Hoher Milchkonsum	2.252	147	0,85	0,58-1,24	0,386
Hoher Joghurtkonsum	2.274	150	0,93	0,67-1,31	0,682
Hoher Käsekonsum	2.295	151	1,08	0,77-1,51	0,648
Hoher Fruchtkonsum	2.337	156	1,05	0,74-1,48	0,792
Hoher Gemüsekonsum (roh)	2.336	156	0,99	0,68-1,43	0,938
Hoher Gemüsekonsum (gekocht)	2.338	156	0,87	0,61-1,25	0,464
Hoher Fischkonsum	2.335	156	0,97	0,69-1,37	0,859
Familienanamnese PCa	2.375	156	1,18	0,46-2,99	0,731

N=Anzahl der Probanden, BMI=Body-Mass-Index, MET-h=Metabolisches Äquivalent-Stunden, PCa=Prostatakarzinom, ^A=Effekt pro Standardabweichung (STD) in der Analysepopulation (STD_{BMI}=3,95, STD_{körp. Akt.}= 49,58, STD_{Alk}=129,50, STD_{Gesamtchol.}=38,27, STD_{LDL}=35,49, STD_{HDL}=14,35)

Assoziation der potenziellen Risikofaktoren zum Prostatakarzinom

Das alters- und bildungsadjustierte Risiko im Beobachtungszeitraum an einem Prostatakarzinom zu erkranken (siehe Tabelle 6) wurde nur durch das Alter eindeutig erhöht (HR: 1,05; 95%-KI: 1,03-1,08; $p=3*10^{-6}$). Das Vorliegen eines Diabetes mellitus stellte den einzigen Faktor dar, der einen protektiven Effekt zeigte (HR: 0,53; 95%-KI: 0,32-0,88; $p=0,015$). Im Hinblick auf den Bildungsgrad ließ sich eine Erhöhung mit steigender Bildung erahnen, wobei jedoch das geringste Risiko für die höchste Bildungsgruppe vorlag. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass sowohl in der Gruppe mit der geringsten, als auch in der Gruppe mit der höchsten Bildungsdauer nur sehr geringe Fallzahlen vorlagen. Mit einem HR von 1,07 (95%-KI: 0,91-1,25; $p=0,438$) pro Standardabweichung zeigte der BMI einen Trend zur Erhöhung des Risikos. Auch Gesamtcholesterin (HR: 1,12; 95%-KI: 0,95-1,32 pro Standardabweichung; $p=0,166$), LDL-Cholesterin (HR: 1,08; 0,92-1,27 pro Standardabweichung; $p=0,360$) und hoher Fischkonsum (HR: 1,29; 95%-KI: 0,92-1,81; $p=0,135$) deuteten eine potenzielle Risikoerhöhung für das Auftreten eines Prostatakarzinoms an. Bei aktiven Rauchern zeigte sich das Risiko für ein Prostatakarzinom mit einem breiten 95%-KI als potenziell erniedrigt (HR: 0,65, 95%-KI: 0,40-1,06).

Tabelle 6: Hazard Ratios (HR) und korrespondierende 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) zur Assoziation der potenziellen Risikofaktoren zum Prostatakarzinom (PCa) adjustiert für Alter und Bildung.

Potenzieller Risikofaktor	N	Fälle	HR	95%-KI	p-Wert
Alter	2.336	143	1,05	1,03-1,08	3*10 ⁻⁶
Bildungsdauer	2.336	143			
≤10 Jahre	119	7	1,13	0,47-2,76	0,748
11-13 Jahre	1.116	65	1,11	0,64-1,92	0,716
14-17 Jahre	782	55	1,29	0,74-2,25	0,376
≥18 Jahre	319	16	Ref.	Ref.	Ref.
BMI (kg/m²)^A	2.326	143	1,07	0,91-1,25	0,438
Körperliche Aktivität (MET-h/Woche)^A	2.298	143	1,02	0,88-1,20	0,760
Rauchstatus	2.336	143			
Nieraucher	651	51	Ref.	Ref.	Ref.
Ehemaliger Raucher	1.082	67	0,76	0,52-1,09	0,133
Aktiver Raucher	603	25	0,65	0,40-1,06	0,081
Alkoholkonsum (g/Woche)^A	2.299	143	0,89	0,74-1,08	0,234
Diabetes mellitus	2.336	143	0,53	0,32-0,88	0,015
Gesamtcholesterin (g/dL)^A	2.328	142	1,12	0,95-1,32	0,166
LDL-Cholesterin (g/dL)^A	2.320	142	1,08	0,92-1,27	0,360
HDL-Cholesterin (g/dL)^A	2.327	142	0,93	0,79-1,11	0,436
Einnahme von Statinen	2.171	133	1,08	0,67-1,74	0,758
Hoher Milchkonsum	2.216	137	1,06	0,74-1,52	0,764
Hoher Joghurtkonsum	2.239	140	1,08	0,77-1,51	0,651
Hoher Käsekonsum	2.259	137	1,07	0,76-1,51	0,687
Hoher Fruchtkonsum	2.300	143	0,81	0,58-1,14	0,226
Hoher Gemüsekonsum (roh)	2.299	143	1,05	0,72-1,53	0,811
Hoher Gemüsekonsum (gekocht)	2.301	143	1,24	0,88-1,75	0,217
Hoher Fischkonsum	2.298	143	1,29	0,92-1,81	0,135
Familienanamnese PCa	2.336	143	0,98	0,36-2,65	0,969

N=Anzahl der Probanden, BMI=Body-Mass-Index, MET-h=Metabolisches Äquivalent-Stunden, ^A=Effekt pro Standardabweichung (STD) in der Analysepopulation (STD_{BMI}=3,95, STD_{körp. Akt.}=49,58, STD_{Alk}=129,50, STD_{Gesamtchol.}=38,27, STD_{LDL}=35,49, STD_{HDL}=14,35)

4.3 Sensitivitätsanalyse

Das HR zum Basismodell der Complete-Case-Sensitivitätsanalyse (siehe Tabelle S- 3) zeigte sich mit einem Wert von 1,99 (95%-KI: 1,15-3,43; $p=0,014$) kaum verändert im Vergleich zur Hauptanalyse (HR: 2,00; 95%-KI: 1,23-3,25; $p=0,005$). Bei der schrittweisen Adjustierung des Modells konnte der Einfluss der Statine auf das HR_{MGUS} nicht bestätigt werden (HR: 2,01; 95%-KI: 1,16-3,47; $p=0,013$). Insgesamt waren die Unterschiede des Effektschätzers in den verschiedenen Modellen in dieser Analyse geringer (Spannweite: 0,09). In keinem Modell trat eine relevante Erhöhung des HR_{MGUS} auf. Die größten Veränderungen des Effektschätzers ergaben sich bei einer Adjustierung für Gesamtcholesterin (HR_{MGUS}: 1,92; 95%-KI: 1,11-3,33; $p=0,019$) bzw. Diabetes mellitus (HR_{MGUS}: 1,94; 95%-KI: 1,12-3,36; $p=0,017$). Beide Faktoren hatten in der Hauptanalyse einen schwächeren Einfluss auf das HR_{MGUS} gezeigt.

5 DISKUSSION

5.1 Hauptergebnis

Das Ziel der vorliegenden Studie war eine Untersuchung des Zusammenhangs von MGUS und dem Auftreten von Prostatakarzinomen unter Berücksichtigung potenzieller gemeinsamer Risikofaktoren in einer populationsbasierten Kohortenstudie. Während eine deutliche Assoziation beider Erkrankungen festgestellt werden konnte, gab es keine Hinweise auf eine Beeinflussung des Zusammenhangs durch lebensstil- bzw. gesundheitsbezogene Risikofaktoren. Der Aufbau dieser Studie ermöglichte eine Analyse des zeitlichen Aspekts. Die Ergebnisse implizieren, dass MGUS regelhaft vor der Diagnose des Prostatakarzinoms aufzutreten scheint. Bezüglich der verschiedenen Isotypen von MGUS wies IgM-MGUS die stärkste Assoziation mit dem Auftreten von Prostatakarzinomen auf.

In der Literatur konnten drei vorangegangene Studien identifiziert werden, aus denen sich Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen MGUS und dem Auftreten von Prostatakarzinomen ergaben: Hemminki et al. (2016), Kristinsson et al. (2009b) und Mailankody et al. (2011). Alle drei Studien untersuchten zwar eine große Zahl an Fällen aus dem schwedischen Krebsregister, ihre Aussagekraft bezüglich des Zusammenhangs von MGUS und Prostatakarzinomen ist jedoch eingeschränkt. Wie bereits einleitend erwähnt, handelte es sich um breite Assoziationsstudien mit multiplen Endpunkten und einem dementsprechend erhöhten Risiko für zufällige, falsch-positive Ergebnisse (Hemminki et al., 2016). Zudem wiesen die Studien bezüglich des Probandenkollektivs Überschneidungen miteinander auf – ein unabhängiger Vergleich war daher nicht möglich (Hemminki et al., 2016). In der Studie von Mailankody et al. (2011) wurde das Prostatakarzinom nicht im Einzelnen untersucht, sondern lediglich das erhöhte Vorkommen urogenitaler Tumore unter Personen mit MGUS festgestellt. Die beiden anderen Studien untersuchten zwar explizit das Vorkommen von Prostatakarzinomen, jedoch nicht bei MGUS-Patienten selbst, sondern bei den Angehörigen von MGUS-Patienten (Hemminki et al., 2016; Kristinsson et al., 2009b). Darüber hinaus bestand in keiner der Studien die Möglichkeit, den zeitlichen Aspekt der Assoziation zu analysieren. Aufgrund dieser Einschränkungen konnten die Ergebnisse der Studien nur vage auf einen möglichen Zusammenhang hindeuten.

Die nun vorliegenden Daten bieten den fehlenden unabhängigen Vergleich und stützen die Vermutung einer Assoziation. Das Studiendesign mit zufälliger Auswahl der Probanden aus der Allgemeinbevölkerung, einem Screening nach MGUS und der individuellen Erfassung potentieller Risikofaktoren, bietet gegenüber registerbasierten Studien und MGUS-Fällen aus Zufallsbefunden deutliche Vorteile. Zudem konnte durch die lange Nachverfolgungsperiode mit dreimaligem MGUS-Screening beobachtet werden, dass MGUS anscheinend regelhaft vor der Diagnose des Prostatakarzinoms auftritt. Diese Ergebnisse stehen in keinem Widerspruch zu den Erkenntnissen aus vorangegangenen Studien, sondern bekräftigen und ergänzen diese.

Bei der Betrachtung der zeitlichen Reihenfolge beider Diagnosen gilt es einige Besonderheiten zu berücksichtigen. Zunächst fand unter den Probanden eine flächendeckende, gezielte MGUS-Screening-Untersuchung mit einer sensitiven Methode statt, während das Prostatakarzinom klinisch bzw. im Rahmen staatlicher Screening-Programme, an denen möglicherweise nicht alle Probanden teilgenommen haben, diagnostiziert wurde. Hierdurch könnte das Prostatakarzinom lediglich in einem späteren Stadium festgestellt worden sein, obwohl beide Erkrankungen gleichzeitig auftraten oder sich das Prostatakarzinom sogar vor MGUS entwickelte.

In vorangegangenen Studien bestand eine starke Fokussierung auf den Verdacht, dass gemeinsame genetische Ursachen den Zusammenhang von MGUS und Prostatakarzinomen bedingen. Dies spiegelt sich auch im Design der Studien von Kristinsson et al. (2009b) und Hemminki et al. (2016) mit einer Nachverfolgung der Angehörigen von MGUS-Patienten bezüglich Krebserkrankungen wider. Prinzipiell kann das erhöhte Vorkommen von Prostatakarzinomen in diesen Studien zwar auf eine Assoziation hinweisen, darf jedoch nicht ohne weitere Untersuchungen als Bestätigung der genetischen Komponente gewertet werden. Auch ein gemeinsamer Lebensstil kann die familiäre Häufung zweier Erkrankungen möglicherweise erklären (Weigl et al., 2020).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie geben jedoch keinen Hinweis auf ein gemeinsames Wirken verschiedener in die Analyse einbezogener Lebensstilfaktoren. Die potenziellen gemeinsamen Risikofaktoren aus den Bereichen individuelle Merkmale, Lebensstil und Gesundheit, die in den Analysen überprüft wurden, zeigten keinen Einfluss auf den Zusammenhang beider Erkrankungen. Als Indikator für einen möglichen genetischen

Einfluss, wurde die Familienanamnese bezüglich des Prostatakarzinoms genutzt. Doch auch diese Kovariable zeigte keinen Effekt auf die Assoziation zwischen MGUS und Prostatakarzinomen. Dieses Ergebnis sollte allerdings mit Zurückhaltung interpretiert werden, da die Kovariable lediglich auf nicht-validierten Angaben der Probanden beruhte und keine Informationen zum Erkrankungsalter der Betroffenen verfügbar war. Insgesamt entkräften die Analysen also die Vermutung nicht, dass die Assoziation der beiden Erkrankungen auf eine gemeinsame genetische Ursache zurückzuführen sein könnte.

Es ist bereits bekannt, dass die verschiedenen Isotypen von MGUS mit einem unterschiedlich hohen Risiko der Progression zu lymphoproliferativen Erkrankungen einhergehen. Der Isotyp IgM schreitet beispielsweise eher in ein Lymphom (insbesondere Morbus Waldenström) fort, während andere Isotypen typischerweise das Risiko einer Progression zum Multiplen Myelom aufweisen (Kyle et al., 2018). Bei einer IgG-MGUS liegt die geringste Progressionswahrscheinlichkeit vor (Rajkumar, 2005). Ob sich ähnliche Unterschiede zwischen den Isotypen auch bezogen auf das Risiko eines Prostatakarzinoms zeigen, wurde in vorangegangenen Studien bisher nicht geprüft.

Erste Antworten auf diese Frage liefern nun die vorliegenden Ergebnisse: Die drei untersuchten Isotypen waren unterschiedlich stark mit dem Prostatakarzinom assoziiert. Die geringste Erhöhung des Prostatakarzinomrisikos lag bei einer IgG-MGUS vor. Bei einer IgA-MGUS zeigte es sich etwas stärker erhöht und zwischen IgM-MGUS und dem Prostatakarzinom zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang. Aufgrund der kleinen Fallzahlen werden weitere Studien nötig sein, um diese Ergebnisse zu bestätigen. Die Tatsache, dass in vorangegangenen Studien bereits eine Assoziation zwischen Morbus Waldenström (dessen Vorläufer IgM-MGUS darstellt) und dem Prostatakarzinom gezeigt werden konnte (Hanzis et al., 2011), unterstützt den Verdacht, dass hier ein verstärkter Zusammenhang bestehen könnte. Perspektivisch könnte eine Risikostratifizierung anhand des MGUS-Isotyps durchgeführt und gefährdete Personen den Vorsorgemaßnahmen bezüglich eines Prostatakarzinoms sinnvoll zugeführt werden.

5.2 Pathophysiologische Aspekte

Kao et al. (2004) publizierten eine Studie, in der sie einen Zusammenhang zwischen dem Multiplen Myelom und Prostatakarzinomen vermuteten. Anhand einer Literaturrecherche identifizierten sie verschiedene Faktoren, die den Zusammenhang potenziell erklären könnten und entwickelten auf dieser Basis ein Modell.

Die Autoren vermuteten zunächst, dass gemeinsame Risikofaktoren wie Hautfarbe, Alter und Geschlecht zu einer Koexistenz von MGUS und PIN führen. Komme es nun zu einer Progression der MGUS zum Multiplen Myelom, begünstige die Sekretion verschiedener Zytokine wie z. B. IL-6, IGF-1 und VEGF in Kombination mit der Immunsuppression ein Fortschreiten der PIN zum klinisch relevanten Prostatakarzinom. Anschließend verstärkten sich beide Erkrankungen über die Sekretion der Zytokine gegenseitig und SDF-1 erhöhe die Wahrscheinlichkeit von Knochenmetastasen. Auch eine genetische Komponente hielten die Autoren für wahrscheinlich. Aufgrund des geringen Kenntnisstandes zum genetischen Ursprung beider Erkrankungen, wurde dieser jedoch nicht in das Modell integriert. (Kao et al., 2004)

Die Erkenntnisse aus der vorliegenden Studie erlauben nun eine Erweiterung dieses Modells. Zunächst ist zu berücksichtigen, dass das Prostatakarzinom bereits mit MGUS, der Vorläufererkrankung des Multiplen Myeloms, assoziiert ist. Die im ursprünglichen Modell genannten Zytokine könnten jedoch auch in dieser Konstellation eine Rolle spielen: IL-6, das Entstehung und Fortschreiten des Prostatakarzinoms begünstigt (Sfanos & De Marzo, 2012), zeigte sich in einer Studie auch bei einigen MGUS-Patienten erhöht (Allegra et al., 2019). IGF-1 kann möglicherweise das Risiko für ein Prostatakarzinom erhöhen (Wang et al., 2019), es wird jedoch vermutet, dass es vor einem Fortschreiten von MGUS zum Multiplen Myelom schützt (Allegra et al., 2019). Diese Tatsache könnte möglicherweise erklären, warum keiner der Probanden, die an MGUS und dem Prostatakarzinom litten, ein Multiples Myelom entwickelte.

Neben den Zytokinen wurde die Immunschwäche durch das Multiple Myelom im Modell von Kao et al. (2004) als eine Ursache für das Fortschreiten der PIN zum klinisch relevanten Prostatakarzinom angesehen. Zur Erklärung einer Assoziation zwischen MGUS und dem Prostatakarzinom sollte dies ebenfalls als möglicher Faktor berücksichtigt werden, da 29-38 % der Probanden mit MGUS in einer Studie supprimierte polyklonale Immunglobuline

zeigten (Kyle et al., 2002). Das um die genannten Aspekte erweiterte Modell ist dargestellt in Abbildung 8. Um den genauen pathophysiologischen Hintergrund aufzuklären und diese Hypothesen zu prüfen, werden weitere Studien notwendig sein.

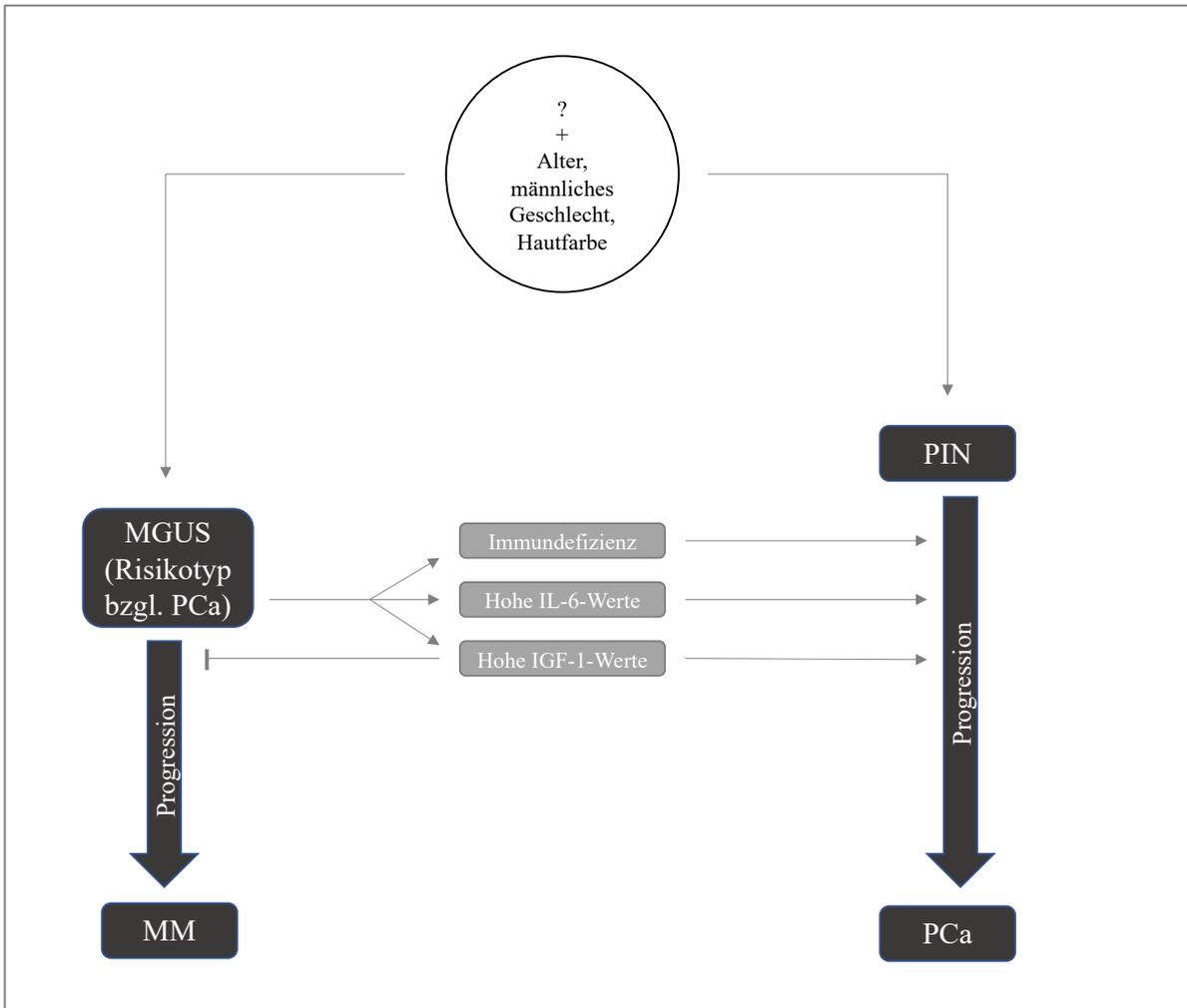


Abbildung 8: Graphische Darstellung der möglichen pathophysiologischen Hintergründe des Zusammenhangs von Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und Prostatakarzinomen (PCa) (erweitert nach Kao et al. (2004)).

MM=Multiples Myelom, PIN=Prostatische intraepitheliale Neoplasie

5.3 Potenzielle Risikofaktoren

Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz

Die Auswirkungen der potenziellen Risikofaktoren auf das MGUS-Risiko, die in der vorliegenden Studie festgestellt werden konnten, zeigten sich überwiegend mit der Literatur

übereinstimmend. Neben einem höheren Lebensalter ergab auch ein hoher BMI einen risikoerhöhenden Effekt für MGUS (Boursi et al., 2016; Wadhera & Rajkumar, 2010). Bezüglich des sozioökonomischen Status konnte das höchste Risiko für MGUS, wie in einer vorangegangenen Publikation zur HNR Studie beschrieben, in der höchsten Bildungsschicht beobachtet werden (B. Schmidt et al., 2019). Der Grund für diese Assoziation, die auch bei der Berücksichtigung weiterer potenzieller Risikofaktoren bestehen bleibt, ist bisher nicht geklärt (B. Schmidt et al., 2019). Darüber hinaus zeigten sich in der aktuellen Studie höhere Werte von Gesamtcholesterin bzw. LDL-Cholesterin als möglicherweise risikoerhöhend und die Einnahme von Statinen als potenziell protektiv. Die Datenlage bezüglich MGUS ist für diese Faktoren limitiert, sodass künftige Studien und Meta-Analysen abzuwarten sind, um eine abschließende Einordnung vorzunehmen.

Zwei potenzielle Risikofaktoren für MGUS sind laut der Literatur ein positiver Rauchstatus (Boursi et al., 2016) und Alkoholkonsum (Pasqualetti et al., 1996). Diese Variablen zeigten in der vorliegenden Analyse jedoch keinen Zusammenhang zu MGUS. Da der Alkoholkonsum durch die Befragung der Probanden erhoben wurde, besteht hierbei ein erhebliches Potenzial für Informationsbias durch Falschangaben, sodass ein vorhandener Zusammenhang möglicherweise verschleiert wurde (Weiß, 2013, S. 234). Zudem muss bei der Interpretation dieser Ergebnisse bedacht werden, dass in der vorliegenden Studie ausschließlich männliche Probanden berücksichtigt wurden, während sowohl Pasqualetti et al. (1996) als auch Boursi et al. (2016) nicht zwischen Männern und Frauen differenzierten. Diese mögliche Ursache für die Abweichung von vorangegangenen Studien wird dadurch gestützt, dass B. Schmidt et al. (2019) zeigen konnten, dass ein Zusammenhang zwischen dem Rauchstatus und MGUS nur für weibliche Studienteilnehmer der HNR Studie besteht.

Prostatakarzinom

Das Alter wird in der Literatur als wichtiger Risikofaktor bezeichnet (World Cancer Research Fund, 2018) und zeigte auch in dieser Studie einen deutlichen Einfluss auf das Risiko für ein Prostatakarzinom. Im Rahmen einer vorangegangenen Studie wurde festgestellt, dass Männer mit einem höheren Bildungsstatus ein erhöhtes Risiko für ein Prostatakarzinom tragen (Pudrovska & Anishkin, 2015). In der vorliegenden Studie wiesen die Probanden mit der höchsten Bildung allerdings das geringste Risiko auf. Pudrovska und Anishkin (2015) gaben als möglichen Grund für das erhöhte Risiko die größere Bereitschaft zur Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen an. Gegebenenfalls wird dieser Faktor bei

Personen, die der höchsten Bildungsschicht angehören, in der vorliegenden Studie aber durch ein besseres Gesundheitsverhalten aufgehoben.

In der Literatur wurde eine protektive Wirkung bei vorliegendem Diabetes mellitus beschrieben (Gong et al., 2006). Diese konnte in der vorliegenden Studie ebenfalls beobachtet werden. Hohe Cholesterinwerte sind laut einer vorangegangenen Studie lediglich mit dem aggressiven Prostatakarzinom, nicht aber mit Prostatakarzinomen insgesamt assoziiert (Shafique et al., 2012). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten jedoch eine mögliche Verbindung zwischen höheren LDL- sowie Gesamtcholesterin-Werten und einem generell erhöhten Risiko für ein Prostatakarzinom an. Da in der vorangegangenen Studie ausschließlich das Gesamtcholesterin berücksichtigt wurde, handelt es sich nicht zwangsläufig um einen Widerspruch. Es werden zukünftige Studien mit einer Berücksichtigung der verschiedenen Cholesterinparameter nötig sein, um den möglichen Effekt genauer zu untersuchen.

Dies trifft auch auf eine mögliche Risikoerhöhung durch hohen Fischkonsum zu, die sich in den aktuellen Daten erahnen ließ. Angesichts der limitierten Datenlage, ist eine Einordnung dieses Ergebnisses anhand der Literatur bisher nicht möglich (World Cancer Research Fund, 2018). Die Daten könnten jedoch in zukünftige Metaanalysen einfließen, um die Assoziation dieses Ernährungsfaktors unter der Berücksichtigung größerer Fallzahlen näher zu erkunden.

Rauchen zeigte einen potenziell protektiven Einfluss auf das Risiko für ein Prostatakarzinom. Dieses Ergebnis entspricht den Feststellungen von Islami et al. (2014), die für Studien nach 1995 und somit nach der Einführung des PSA-Screenings ähnliche Effekte für aktive Raucher berichteten.

Es gab lediglich zwei laut Literatur potenziell risikobeeinflussende Faktoren, die in der vorliegenden Studie keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zeigten. Hierbei handelte es sich um einen hohen Alkoholkonsum (Zhao et al., 2016) sowie die Einnahme von Statinen (Bansal et al., 2012). Wie bereits erwähnt könnte das Ergebnis der Analyse bezüglich des Alkoholkonsums durch Falschangaben der Probanden verzerrt sein (Weiß, 2013, S. 234). Für die Variable „Einnahme von Statinen“ lag bei 150 Probanden keine Information vor, sodass das vorliegende Ergebnis möglicherweise verzerrt wurde.

Potenzielle gemeinsame Risikofaktoren

In der Zusammenschau beider Analysen (Abbildung 9) stellen sich in der vorliegenden Studie das Alter, der Bildungsstatus, ein hoher BMI und hohe Werte von LDL- oder Gesamtcholesterin als mögliche gemeinsame Risikofaktoren dar, die den Zusammenhang zwischen MGUS und Prostatakarzinom in der Studienpopulation allerdings nicht erklären konnten.

Faktor	Prostatakarzinom		MGUS	
	Literatur	HNR	Literatur	HNR
Alter	Rot	Rot	Rot	Rot
Hohe Bildung	Hellrot	Hellrot	Rot	Rot
BMI	Rot	Hellrot	Rot	Rot
Hohe körperliche Aktivität	Grau	Grau	Grau	Grau
Rauchen	Hellgrün	Hellgrün	Rot	Grau
Alkohol	Hellrot	Grau	Hellrot	Grau
Ernährung	Grau	Hellrot	Grau	Grau
Diabetes	Hellgrün	Hellgrün	Grau	Grau
Statine	Hellgrün	Grau	Grau	Hellgrün
Cholesterin	Grau	Hellrot	Grau	Hellrot

Abbildung 9: Übersicht über die Wirkrichtung der potenziellen gemeinsamen Risikofaktoren für Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und Prostatakarzinome laut Literatur (siehe Kapitel 2.3) und der vorliegenden Analyse aus der Heinz Nixdorf Recall Studie (HNR).

Rot=Risikofaktor, Hellrot=vermutlich Risikofaktor, Grün=protektiver Faktor, Hellgrün=vermutlich protektiver Faktor, Grau=kein Zusammenhang/limitierte Datenlage

5.4 Stärken und Schwächen

Zu den Stärken der vorliegenden Studie zählt das prospektive und populationsbasierte Design der HNR Studie, das die Voraussetzung für eine hohe Validität der Ergebnisse bietet. Die zufällige Auswahl der Studienteilnehmer auf der Basis von Wohnregistern ermöglicht in Kombination mit der Diagnostik von MGUS unter Verwendung einer sensitiven

Screening-Methode eine präzise Schätzung der Prävalenz dieser Erkrankung. Da das Screening zu zwei weiteren Zeitpunkten im Beobachtungszeitraum wiederholt wurde, konnte zudem die Zeitlichkeit des Zusammenhangs untersucht werden. Durch die lange Nachverfolgung mit jährlicher Befragung der Probanden bezüglich Krebserkrankungen konnte eine große Zahl an inzidenten Prostatakarzinomen erfasst werden. Alle diesbezüglichen Angaben wurden durch eine Befundrecherche mit hohem Standard geprüft und anhand von medizinischen Befunden des behandelnden Arztes validiert. Diese Charakteristika der vorliegenden Studie unterstreichen die Qualität der erhobenen Daten und ermöglichten die Analyse neuer Aspekte des Zusammenhangs.

Eine Limitation der Studie ist, dass in der Diagnostik von MGUS keine Urinalysen, Knochenmarkpunktionen oder bildgebenden Befunde verwendet wurden. Eine kleine Anzahl an Fällen von Multiplen Myelomen könnte hierdurch als MGUS fehlklassifiziert worden sein. Das Ausbleiben von Knochenmarkpunktionen und bildgebenden Verfahren mit Strahlenbelastung ist in ihrer Invasivität bzw. potenziellen Schädlichkeit begründet. Bei der Erfassung von Prostatakarzinomen wurde zudem keine Differenzierung von aggressiven und indolenten Fällen vorgenommen. Um zu analysieren, ob MGUS mit einer von beiden Formen stärker assoziiert ist, werden zukünftige Studien benötigt. Darüber hinaus konnte der Risikofaktor dunkle Hautfarbe aufgrund der ethnisch homogenen Studienpopulation nicht analysiert werden.

Light Chain MGUS-Fälle wurden aufgrund einer sehr geringen Fallzahl nicht separat analysiert. In einer vorangegangenen Publikation basierend auf der HNR Studie, wurde der Zusammenhang zwischen Light Chain MGUS und soliden Tumoren gezielt untersucht (Pelzer et al., 2018). Hierbei zeigte sich ein uneinheitliches Bild, da bei einigen Probanden die Diagnose der Light Chain MGUS zu einem späteren Erhebungszeitpunkt nicht bestätigt werden konnte. Unter Probanden mit Light Chain MGUS ließ sich zwar ein leicht erhöhtes Vorkommen solider Tumore allgemein feststellen, es gab jedoch keinen Hinweis auf eine explizite Assoziation mit dem Prostatakarzinom.

5.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Die vorliegende Studie liefert Hinweise für einen Zusammenhang zwischen MGUS und dem Auftreten von Prostatakarzinomen und zeigt zudem nähere Charakteristika dieser Assoziation auf. Die eingehend formulierten Forschungsfragen können folgendermaßen beantwortet werden:

Gibt es einen Zusammenhang zwischen MGUS und dem Auftreten von Prostatakarzinomen? Falls ja, lässt sich bei Personen mit beiden Erkrankungen eine zeitliche Reihenfolge erkennen, in der die Erkrankungen regelhaft festgestellt werden?

Der Zusammenhang lässt sich bei der Analyse von Daten aus einer MGUS-Screening-Population zeigen. MGUS scheint regelhaft vor der Diagnose des Prostatakarzinoms aufzutreten.

Lassen sich gemeinsame Risikofaktoren identifizieren, die einen Zusammenhang zwischen MGUS und dem Auftreten von Prostatakarzinomen erklären können?

Die in der Studienpopulation vorliegenden potenziellen gemeinsamen Risikofaktoren scheinen den Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen nicht relevant zu beeinflussen.

Welche Rolle spielen die verschiedenen Isotypen von MGUS für den Zusammenhang?

Es scheint Isotypen zu geben, die das Risiko für ein Prostatakarzinom besonders stark erhöhen.

Die Relevanz dieser Entdeckungen ist vor allem in möglichen Konsequenzen für eine zielgerichtete Vorsorge bezüglich des Prostatakarzinoms zu sehen. Ein erstes Screening auf MGUS durch eine Serum-Elektrophorese ist kostengünstig („Gebührenordnung für Ärzte“, 1996) und Männer mit MGUS und weiteren Risikofaktoren für ein Prostatakarzinom könnten anschließend für die entsprechenden Vorsorgeuntersuchungen sensibilisiert werden.

Das PSA-Screening wird in der Vorsorge derzeit nicht flächendeckend eingesetzt und immer wieder kritisiert, da es eine hohe Rate an falsch-positiven Ergebnissen aufweist (Börgermann et al., 2014, S. 516-520; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2019). Durch die erhöhte Vortestwahrscheinlichkeit bei vorliegender MGUS könnte diese

Rate entsprechend dem Bayes-Theorem gesenkt und das Screening sinnvoll bei MGUS-Patienten eingesetzt werden (Weiß, 2013, S. 262-263).

Hierdurch würden sich auch für den Umgang mit MGUS Verbesserungen ergeben. Aufgrund der vielen unbekanntenen Aspekte von MGUS fällt es vielen Mediziner schwer, die Relevanz dieser Diagnose einzuschätzen und die Nachsorge sinnvoll zu gestalten (McShane et al., 2019). Die Klassifizierung als risikoerhöhender Faktor für das häufigste Karzinom des Mannes in Deutschland könnte diese Einordnung deutlich vereinfachen und die Aufmerksamkeit für die Diagnose erhöhen. Indirekt könnten sich somit auch Verbesserungen im Bereich der Vorsorge des Multiplen Myeloms ergeben.

Bevor tatsächlich Konsequenzen für den klinischen Alltag gezogen werden können, müssen die Beobachtungen und Schlussfolgerungen zunächst im Rahmen zukünftiger Studien näher untersucht werden. Sie geben jedoch wichtige Anhaltspunkte, um einen zielgerichteten Aufbau künftiger Studien zu ermöglichen, damit langfristig Prävention und Management beider Erkrankungen verbessert werden können.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die Ergebnisse registerbasierter Studien weisen auf eine Assoziation zwischen Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und dem Auftreten von Prostatakarzinomen hin. Das Ziel der vorliegenden Studie war, den Zusammenhang von MGUS und Prostatakarzinomen näher zu untersuchen und hierbei potenzielle gemeinsame Risikofaktoren als mögliche Ursache zu berücksichtigen. Die Daten von 2.385 männlichen Probanden im Alter von 45-75 Jahren der populationsbasierten Heinz Nixdorf Recall Studie wurden analysiert. Ein Screening auf MGUS fand zu Beginn der Studie sowie im Rahmen der Fünf- und Zehn-Jahres-Nachuntersuchung statt. Die Erfassung von Prostatakarzinomen erfolgte auf der Basis eines jährlichen Gesundheitsfragebogens. Potenzielle gemeinsame Risikofaktoren (Body-Mass-Index, körperliche Aktivität, Rauchstatus, Diabetes mellitus, Cholesterinwerte, Einnahme von Statinen, Ernährungsgewohnheiten) wurden bei der Erstuntersuchung erhoben. Hazard Ratios (HR) mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen (95%-KI) wurden berechnet. Es gab 157 Fälle von MGUS und 143 inzidente Prostatakarzinome. Bei 18 von 21 Probanden mit beiden Diagnosen wurde MGUS vor dem Prostatakarzinom festgestellt. Es zeigte sich eine Assoziation zwischen MGUS und Prostatakarzinomen mit einem HR von 2,00 (95%-KI: 1,23-3,25). Die Berücksichtigung der potenziellen gemeinsamen Risikofaktoren führte zu keiner relevanten Veränderung des HR. In Hinblick auf die MGUS-Isotypen zeigte IgM-MGUS die stärkste Assoziation zum Prostatakarzinom. Die vorliegende Studie konnte weitere Hinweise für einen Zusammenhang zwischen MGUS und dem Auftreten von Prostatakarzinomen liefern und diesen näher charakterisieren. Es zeigte sich kein Hinweis darauf, dass potenzielle gemeinsame Risikofaktoren eine Rolle spielen. Zukünftige Studien sollten den pathophysiologischen Hintergrund dieser Ergebnisse untersuchen, um langfristig Management und Prävention beider Erkrankungen zu verbessern.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Allegra, A., Innao, V., Allegra, A. G., Pugliese, M., Di Salvo, E., Ventura-Spagnolo, E., Musolino, C., Gangemi, S. (2019): Lymphocyte Subsets and Inflammatory Cytokines of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Multiple Myeloma. *Int J Mol Sci* 20
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (2021). Angemeldetes Leitlinienvorhaben „Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom“. Online-Publikation; <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/018-035OL.html> (abgerufen am 23.02.2021)
3. Bansal, D., Undela, K., D'Cruz, S., Schifano, F. (2012): Statin use and risk of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 7, e46691.
4. Bell, K. J., Del Mar, C., Wright, G., Dickinson, J., Glasziou, P. (2015): Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer* 137, 1749-1757.
5. Birmann, B. M., Giovannucci, E. L., Rosner, B. A., Colditz, G. A. (2014): Regular aspirin use and risk of multiple myeloma: a prospective analysis in the health professionals follow-up study and nurses' health study. *Cancer Prev Res (Phila)* 7, 33-41.
6. Bokhof, B., Eisele, L., Erbel, R., Moebus, S., Heinz Nixdorf Recall Study Investigative, G. (2014): Agreement between different survey instruments to assess incident and prevalent tumors and medical records - results of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Cancer Epidemiol* 38, 181-192.
7. Bonkhoff, H., Wheeler, T. M., van der Kwast, T. H., Magi-Galluzzi, C., Montironi, R., Cohen, R. J. (2013): Intraductal carcinoma of the prostate: precursor or aggressive phenotype of prostate cancer? *Prostate* 73, 442-448.
8. Börgermann, C., Chun, F. K.-H., Bastian, P. J., Fischer, K., Fornara, P., Fröhner, M., Graefen, M., Haese, A., Hammerer, P., Heine, K., Heß, J., Hoda, M. R., Huland, H., Köllermann, J., Loertzer, H., Luboldt, H.-J., Miller, K., Rübben, H., Schlomm, T., Schostak, M., Schrader, M., Schwarz, R., Thederan, I., Wirth, M., Wolff, J. M., Hansen, J. (2014). Prostatakarzinom. In: H. Rübben (Hrsg.): *Uroonkologie*. S. 513-676. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg
9. Bortz, J., Döring, N. (2006). *Hypothesenprüfende Untersuchungen Forschungsmethoden und Evaluation: für Human- und Sozialwissenschaftler*. S. 489-598. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg
10. Boursi, B., Weiss, B. M., Haynes, K., Mamtani, R., Yang, Y. X. (2016): Reappraisal of risk factors for monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Am J Hematol* 91, 581-584.

11. Camp, N. J., Werner, T. L., Cannon-Albright, L. A. (2008): Familial myeloma. *N Engl J Med* 359, 1734-1735; author reply 1735.
12. Catalona, W. J., Smith, D. S., Ratliff, T. L., Basler, J. W. (1993): Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA* 270, 948-954.
13. Doyle, L. M., Gundrum, J. D., Farnen, J. P., Wright, L. J., Kranig, J. A. I., Go, R. S. (2009): Determining Why and Which Clinicians Order Serum Protein Electrophoresis (SPEP), Subsequent Diagnoses Based On Indications, and Clinical Significance of Routine Follow-up: a Study of Patients with Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS). *Blood* 114, 4883-4883.
14. Eisele, L., Dürig, J., Hüttmann, A., Dührsen, U., Assert, R., Bokhof, B., Erbel, R., Mann, K., Jöckel, K. H., Moebus, S., Heinz Nixdorf Recall Study Investigative, G. (2012): Prevalence and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance and light-chain MGUS in Germany. *Ann Hematol* 91, 243-248.
15. Erbel, R., Eisele, L., Moebus, S., Dragano, N., Mohlenkamp, S., Bauer, M., Kalsch, H., Jöckel, K. H. (2012): [The Heinz Nixdorf Recall study]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 55, 809-815.
16. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D. M., Forman, D., Bray, F. (2015): Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 136, E359-386.
17. Ford, E. S., Bergmann, M. M., Kroger, J., Schienkiewitz, A., Weikert, C., Boeing, H. (2009): Healthy living is the best revenge: findings from the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition-Potsdam study. *Arch Intern Med* 169, 1355-1362.
18. Gebührenordnung für Ärzte in der Fassung der Bekanntmachung vom 9. Februar 1996 (BGBl. I S. 210), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 21. Oktober 2019 (BGBl. I S. 1470) geändert worden ist (1996).
19. Gong, Z., Neuhauser, M. L., Goodman, P. J., Albanes, D., Chi, C., Hsing, A. W., Lippman, S. M., Platz, E. A., Pollak, M. N., Thompson, I. M., Kristal, A. R. (2006): Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15, 1977-1983.
20. Hanzis, C., Ojha, R. P., Hunter, Z., Manning, R., Lewicki, M., Brodsky, P., Ioakimidis, L., Tripsas, C., Patterson, C. J., Sheehy, P., Treon, S. P. (2011): Associated malignancies in patients with Waldenström's macroglobulinemia and their kin. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 11, 88-92.
21. Hemminki, K., Forsti, A., Sundquist, J., Li, X. (2016): Search for familial clustering of cancer in monoclonal gammopathy of unknown significance. *Blood Cancer J* 6, e445.

22. Hugosson, J., Roobol, M. J., Mansson, M., Tammela, T. L. J., Zappa, M., Nelen, V., Kwiatkowski, M., Lujan, M., Carlsson, S. V., Talala, K. M., Lilja, H., Denis, L. J., Recker, F., Paez, A., Puliti, D., Villers, A., Rebillard, X., Kilpelainen, T. P., Stenman, U. H., Godtman, R. A., Stinesen Kollberg, K., Moss, S. M., Kujala, P., Taari, K., Huber, A., van der Kwast, T., Heijnsdijk, E. A., Bangma, C., De Koning, H. J., Schroder, F. H., Auvinen, A., investigators, E. (2019): A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol* 76, 43-51.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2019): Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) Prostatakrebsscreening mittels PSA-Test. 1.0
24. International Myeloma Working Group. (2003): Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 121, 749-757.
25. Islami, F., Moreira, D. M., Boffetta, P., Freedland, S. J. (2014): A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. *Eur Urol* 66, 1054-1064.
26. Kao, J., Jani, A. B., Vijayakumar, S. (2004): Is there an association between multiple myeloma and prostate cancer? *Med Hypotheses* 63, 226-231.
27. Katzmann, J. A., Clark, R. J., Abraham, R. S., Bryant, S., Lymp, J. F., Bradwell, A. R., Kyle, R. A. (2002): Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem* 48, 1437-1444.
28. Khouri, J., Samaras, C., Valent, J., Mejia Garcia, A., Faiman, B., Mathur, S., Hamilton, K., Nakashima, M., Kalaycio, M. (2019): Monoclonal gammopathy of undetermined significance: A primary care guide. *Cleve Clin J Med* 86, 39-46.
29. Kristinsson, S. Y., Bjorkholm, M., Goldin, L. R., Blimark, C., Mellqvist, U. H., Wahlin, A., Turesson, I., Landgren, O. (2009a): Patterns of hematologic malignancies and solid tumors among 37,838 first-degree relatives of 13,896 patients with multiple myeloma in Sweden. *Int J Cancer* 125, 2147-2150.
30. Kristinsson, S. Y., Goldin, L. R., Bjorkholm, M., Turesson, I., Landgren, O. (2009b): Risk of solid tumors and myeloid hematological malignancies among first-degree relatives of patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Haematologica* 94, 1179-1181.
31. Krstev, S., Knutsson, A. (2019): Occupational Risk Factors for Prostate Cancer: A Meta-analysis. *J Cancer Prev* 24, 91-111.
32. Kyle, R. A. (1993): "Benign" monoclonal gammopathy--after 20 to 35 years of follow-up. *Mayo Clin Proc* 68, 26-36.
33. Kyle, R. A., Larson, D. R., Therneau, T. M., Dispenzieri, A., Kumar, S., Cerhan, J. R., Rajkumar, S. V. (2018): Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med* 378, 241-249.

34. Kyle, R. A., Therneau, T. M., Rajkumar, S. V., Larson, D. R., Plevak, M. F., Offord, J. R., Dispenzieri, A., Katzmann, J. A., Melton, L. J., 3rd. (2006): Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 354, 1362-1369.
35. Kyle, R. A., Therneau, T. M., Rajkumar, S. V., Offord, J. R., Larson, D. R., Plevak, M. F., Melton, L. J., 3rd. (2002): A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 346, 564-569.
36. Landgren, O., Kyle, R. A., Hoppin, J. A., Beane Freeman, L. E., Cerhan, J. R., Katzmann, J. A., Rajkumar, S. V., Alavanja, M. C. (2009): Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the Agricultural Health Study. *Blood* 113, 6386-6391.
37. Landgren, O., Rajkumar, S. V., Pfeiffer, R. M., Kyle, R. A., Katzmann, J. A., Dispenzieri, A., Cai, Q., Goldin, L. R., Caporaso, N. E., Fraumeni, J. F., Blot, W. J., Signorello, L. B. (2010): Obesity is associated with an increased risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance among black and white women. *Blood* 116, 1056-1059.
38. Leitlinienprogramm Onkologie. (2018). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Retrieved 27.05.2019 <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>
39. Liu, Y., Chen, J. Q., Xie, L., Wang, J., Li, T., He, Y., Gao, Y., Qin, X., Li, S. (2014): Effect of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs on prostate cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 12, 55.
40. Luboldt, H.-J., Hüsing, J., Altwein, J. E., Bichler, K.-H., Czaja, D., Fornara, P., Jöckel, K.-H., Schalkhäuser, K., Weißbach, L., Wirth, M., Rübber, H. (2000): Früherkennung des Prostatakarzinoms in der urologischen Praxis mit digitaler rektaler Untersuchung und prostataspezifischem Antigen. *Der Urologe A* 39, 330-333.
41. Lüllmann-Rauch, R., Asan, E. (2019): Taschenlehrbuch Histologie (6., vollständig überarbeitete Auflage). Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
42. Mailankody, S., Pfeiffer, R. M., Kristinsson, S. Y., Korde, N., Bjorkholm, M., Goldin, L. R., Turesson, I., Landgren, O. (2011): Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes after multiple myeloma and its precursor disease (MGUS). *Blood* 118, 4086-4092.
43. McShane, C. M., Murphy, B., Santin, O., Anderson, L. A. (2019): Low knowledge and awareness of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) among general practitioners. *BMC Fam Pract* 20, 61.

44. Nagler, H. M., Gerber, E. W., Homel, P., Wagner, J. R., Norton, J., Lebovitch, S., Phillips, J. L. (2005): Digital rectal examination is barrier to population-based prostate cancer screening. *Urology* 65, 1137-1140.
45. Pape, H.-C., Kurtz, A., Silbernagl, S., Klinker, R. (2018): *Physiologie* (8., unveränderte Auflage). Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
46. Pasqualetti, P., Collacciani, A., Casale, R. (1996): Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a case-referent study. *Am J Hematol* 52, 217-220.
47. Peisch, S. F., Van Blarigan, E. L., Chan, J. M., Stampfer, M. J., Kenfield, S. A. (2017): Prostate cancer progression and mortality: a review of diet and lifestyle factors. *World J Urol* 35, 867-874.
48. Pelzer, B. W., Arendt, M., Moebus, S., Eisele, L., Jockel, K. H., Duhrsen, U., Durig, J., Heinz Nixdorf Recall Study Investigative, G. (2018): Light chain monoclonal gammopathy of undetermined significance is characterized by a high disappearance rate and low risk of progression on longitudinal analysis. *Ann Hematol* 97, 1463-1469.
49. Psaltopoulou, T., Sergentanis, T. N., Ntanasis-Stathopoulos, I., Tzanninis, I. G., Riza, E., Dimopoulos, M. A. (2019): Anthropometric characteristics, physical activity and risk of hematological malignancies: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 145, 347-359.
50. Pudrovska, T., Anishkin, A. (2015): Clarifying the positive association between education and prostate cancer: a Monte Carlo simulation approach. *J Appl Gerontol* 34, 293-316.
51. Rajkumar, S. V. (2005): MGUS and smoldering multiple myeloma: update on pathogenesis, natural history, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 340-345.
52. Righolt, C. H., Bisewski, R., Mahmud, S. M. (2019): Statin Use and Prostate Cancer Incidence in Manitoba, Canada: A Population-Based Nested Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 28, 1765-1768.
53. Schmidt, B., Debold, E., Frank, M., Arendt, M., Dragano, N., Dürig, J., Dührsen, U., Moebus, S., Erbel, R., Jöckel, K. H., Eisele, L. (2019): Socioeconomic Position is Positively Associated with Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance in a Population-based Cohort Study. *Ann Hematol* 98, 2761-2767.
54. Schmidt, R. F. (2007): *Physiologie des Menschen : mit Pathophysiologie* (30., neu bearbeitete und aktualisierte Auflage). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
55. Sfanos, K. S., De Marzo, A. M. (2012): Prostate cancer and inflammation: the evidence. *Histopathology* 60, 199-215.

56. Shafique, K., McLoone, P., Qureshi, K., Leung, H., Hart, C., Morrison, D. S. (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.
57. Stang, A., Moebus, S., Dragano, N., Beck, E. M., Möhlenkamp, S., Schmermund, A., Siegrist, J., Erbel, R., Jöckel, K. H., Heinz Nixdorf Recall Study Investigation, G. (2005): Baseline recruitment and analyses of nonresponse of the Heinz Nixdorf Recall Study: identifiability of phone numbers as the major determinant of response. *Eur J Epidemiol* 20, 489-496.
58. Thompson, I. M., Pauler, D. K., Goodman, P. J., Tangen, C. M., Lucia, M. S., Parnes, H. L., Minasian, L. M., Ford, L. G., Lippman, S. M., Crawford, E. D., Crowley, J. J., Coltman, C. A., Jr. (2004): Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 350, 2239-2246.
59. Thordardottir, M., Lindqvist, E. K., Lund, S. H., Costello, R., Burton, D., Steingrimsdottir, L., Korde, N., Mailankody, S., Eiriksdottir, G., Launer, L. J., Gudnason, V., Harris, T. B., Landgren, O., Torfadottir, J. E., Kristinsson, S. Y. (2018): Dietary intake is associated with risk of multiple myeloma and its precursor disease. *PLoS One* 13, e0206047.
60. Thun, M. J., Linet, M. S., Cerhan, J. R., Haiman, C. (2017): *Cancer epidemiology and prevention* (Fourth edition., Michael Thun, Martha S. Linet, James R. Cerhan, Christopher A. Haiman and David Schottenfeld.). New York, NY: Oxford University Press.
61. UNESCO Institute for Statistics. (2012): *International Standard Classification of Education: ISCED 2011*. (pp. 85 p.). Montreal: UIS.
62. Wadhera, R. K., Rajkumar, S. V. (2010): Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a systematic review. *Mayo Clin Proc* 85, 933-942.
63. Wang, S., Wang, N., Yu, B., Cao, M., Wang, Y., Guo, Y., Zhang, Y., Zhang, P., Yu, X., Wang, S., Zeng, L., Liang, B., Li, X., Wu, Y. (2019): Circulating IGF-1 promotes prostate adenocarcinoma via FOXO3A/BIM signaling in a double-transgenic mouse model. *Oncogene* 38, 6338-6353.
64. Weigl, K., Chang-Claude, J., Hsu, L., Hoffmeister, M., Brenner, H. (2020): Establishing a valid approach for estimating familial risk of cancer explained by common genetic variants. *Int J Cancer* 146, 68-75.
65. Weiß, C. (2013): *Basiswissen Medizinische Statistik* (6., überarbeitete Auflage). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
66. World Cancer Research Fund (2018): *Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity, and Prostate Cancer*. (W. C. R. Fund, Trans.): World Cancer Research Fund.

67. Yi, X., Jia, W., Jin, Y., Zhen, S. (2014): Statin use is associated with reduced risk of haematological malignancies: evidence from a meta-analysis. *PLoS One* 9, e87019.
68. Zhao, J., Stockwell, T., Roemer, A., Chikritzhs, T. (2016): Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 16, 845.

8 ANHANG

8.1 Abkürzungsverzeichnis

95%-KI	95%-Konfidenzintervall
BMI.....	Body-Mass-Index
B-Zellen.....	Bone marrow Zellen
CAPI.....	Computer assistiertes Interview
HNR Studie.....	Heinz Nixdorf Recall Studie
HR.....	Hazard Ratio
MET-h	Metabolisches Äquivalent-Stunden
MGUS.....	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
M-Protein.....	Monoklonales Protein
OR.....	Odds Ratio
PIN.....	Prostatische intraepitheliale Neoplasie
PSA.....	Prostataspezifisches Antigen
RR.....	Relatives Risiko
T0.....	Erstuntersuchung der Heinz Nixdorf Recall Studie
T1	Zweituntersuchung der Heinz Nixdorf Recall Studie
T2.....	Drittuntersuchung der Heinz Nixdorf Recall Studie

8.2 Tabellen

Tabelle S- 1: Charakterisierung der Fälle von Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS). (N=157)

MGUS Fälle	157 (6,6 %)
vom Typ IgG	92 (58,6 %)
vom Typ IgA	23 (14,7 %)
vom Typ IgM	31 (19,8 %)
unbekannt ¹	11 (7,0 %)
Prävalent zu T0	98 (4,1 %)
Inzidenz	59 (2,5 %)
M-Protein (g/dL) †	5,2 (3,8-2,5)
nicht bestimmbar	70 (44,6 %)
Pathologische FLC-Ratio [5]	32 (21,1 %)

T0=Zeitpunkt der Erstuntersuchung, ¹ in diesen Fällen wurde MGUS mittels Standard-Serumelektrophorese oder Screening-Immunofixierung nachgewiesen, konnte in den folgenden Untersuchungen aber keinem eindeutigen Isotypen zugeordnet werden, † Median (Interquartilabstand), []=Anzahl fehlende Werte

Tabelle S- 2: Charakteristika der männlichen Studienteilnehmer der Heinz Nixdorf Recall Studie (HNR) unter Ausschluss von Probanden mit prävalentem Prostatakarzinom stratifiziert nach dem Vorkommen von Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und/oder Prostatakarzinom stratifiziert nach dem Vorkommen von Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und/oder Prostatakarzinomen (PCa). (N=2.346)

	Kein MGUS oder PCa	MGUS und PCa	Nur MGUS	Nur PCa
N ‡	2.058 (86,7%)	21 (0,9%)	136 (5,7%)	161 (6,8%)
Alter* Jahre	59,3 (±7,8)	63,3 (±6,1)	61,7 (±7,6)	62,7 (±7,0)
Bildungsdauer ‡ [10]				
≤ 10 Jahre	108 (5,2%)	1 (4,8%)	4 (3,0%)	7 (4,3%)
11-13 Jahre	995 (48,3%)	9 (42,9%)	56 (41,5%)	75 (46,6%)
14-17 Jahre	677 (32,9%)	7 (33,3%)	50 (37,0%)	62 (38,5%)
≥ 18 Jahre	278 (13,5%)	4 (19,0%)	25 (18,5%)	17 (10,6%)
Body-Mass-Index (kg/m²)* [12]	28,1 (±4,0)	27,9 (±3,3)	28,9 (±4,3)	28,5 (±3,5)
Körperliche Aktivität (MET-h/Woche) † [39]	34,7 (15,8- 64,5)	39,3 (20,4- 80,3)	36,5 (13,1- 75,0)	43,6 (16,4- 77,0)
Rauchen ‡ [5]				
Nieraucher	562 (27,3%)	8 (38,1%)	38 (27,9%)	57 (35,4%)
Ehemaliger Raucher	952 (46,2%)	8 (38,1%)	66 (48,5%)	78 (48,4%)
Aktiver Raucher	548 (26,6%)	5 (23,8%)	32 (23,5%)	26 (16,1%)
Alkohol (g/Woche) † [42]	48,3 (6,9- 121,6)	41,5 (13,2- 120,1)	44,0 (4,2- 115,6)	33,3 (6,9- 111,2)
Diabetes mellitus ‡	416 (20,2%)	4 (19,0%)	29 (21,5%)	23 (14,2%)
Gesamtcholesterin (mg/dL)* [8]	224,2 (±38,2)	229,1 (±31,7)	228,6 (±38,1)	228,1 (±40,4)
LDL-Cholesterin (mg/dL)* [16]	144,7 (±35,7)	151,3 (±28,9)	148,8 (±33,3)	146,6 (±34,9)
HDL-Cholesterin (mg/dL)* [10]	51,0 (±14,5)	53,6 (±11,4)	51,4 (±14,1)	50,1 (±13,1)
Einnahme von Statinen ‡ [171]	247 (12,9%)	2 (10,5%)	15 (11,7%)	25 (16,6%)
Hoher Milchkonsum ‡ [126]	571 (29,2%)	9 (45,0%)	32 (25,0%)	43 (28,1%)
Hoher Joghurt- /Quarkkonsum ‡ [104]	839 (42,5%)	7 (33,3%)	59 (45,5%)	78 (50,6%)
Hoher Käsekonsum ‡ [84]	980 (49,1%)	11 (55,0%)	86 (51,1%)	81 (52,9%)
Hoher Fruchtkonsum ‡ [41]	1.226 (60,5%)	15 (71,4%)	87 (64,0%)	100 (62,9%)
Hoher Gemüsekonsum ‡				
roh [42]	504 (24,9%)	8 (38,1%)	33 (24,3%)	43 (27,0%)
gekocht [40]	599 (29,5%)	10 (47,6%)	38 (27,9%)	58 (36,5%)
Hoher Fischkonsum ‡ [43]	696 (34,4%)	13 (61,9%)	45 (33,1%)	66 (41,5%)

N=Anzahl der Probanden,* Mittelwert (± Standardabweichung), ‡ Anzahl (%), † Median (Interquartilabstand), [Anzahl fehlender Werte], MET-h/Woche=Metabolisches Äquivalent-Stunden

Tabelle S- 3: Complete Case Sensitivitätsanalyse (N=1.938): Hazard ratios (HR) und korrespondierende 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) zur Assoziation von Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und Prostatakazinomen (PCa), schrittweise adjustiert für potenzielle Risikofaktoren.

	HR	95%-KI	p-Wert
BM	1,99	1,15-3,43	0,014
BM + BMI	1,97	1,14-3,40	0,016
BM + Körperliche Aktivität	1,99	1,15-3,44	0,014
BM + Rauchstatus	2,00	1,16-3,46	0,013
BM + Alkoholkonsum	1,99	1,15-3,44	0,014
BM + Diabetes mellitus	1,94	1,12-3,36	0,017
BM + Gesamtcholesterin	1,92	1,11-3,33	0,019
BM + LDL-Cholesterin	1,96	1,13-3,38	0,016
BM + HDL-Cholesterin	2,00	1,16-3,45	0,013
BM + Einnahme von Statinen	2,01	1,16-3,47	0,013
BM + Milchkonsum	1,99	1,15-3,44	0,013
BM + Joghurt-/Quarkkonsum	1,98	1,15-3,43	0,014
BM + Käsekonsum	1,99	1,15-3,43	0,014
BM + Fruchtkonsum	2,01	1,16-3,47	0,012
BM + Gemüsekonsum (roh)	1,98	1,15-3,42	0,014
BM + Gemüsekonsum (gekocht)	1,99	1,15-3,44	0,014
BM + Fischkonsum	1,99	1,15-3,43	0,014
BM + Familienanamnese PCa	1,98	1,15-3,43	0,014
Gesamtmodell	1,99	1,14-3,46	0,015

BM=Basismodell (adjustiert für Alter und Bildung), BMI=Body-Mass-Index, Gesamtmodell=adjustiert für Alter, Bildung und alle potenziellen Risikofaktoren

8.3 Abbildungen

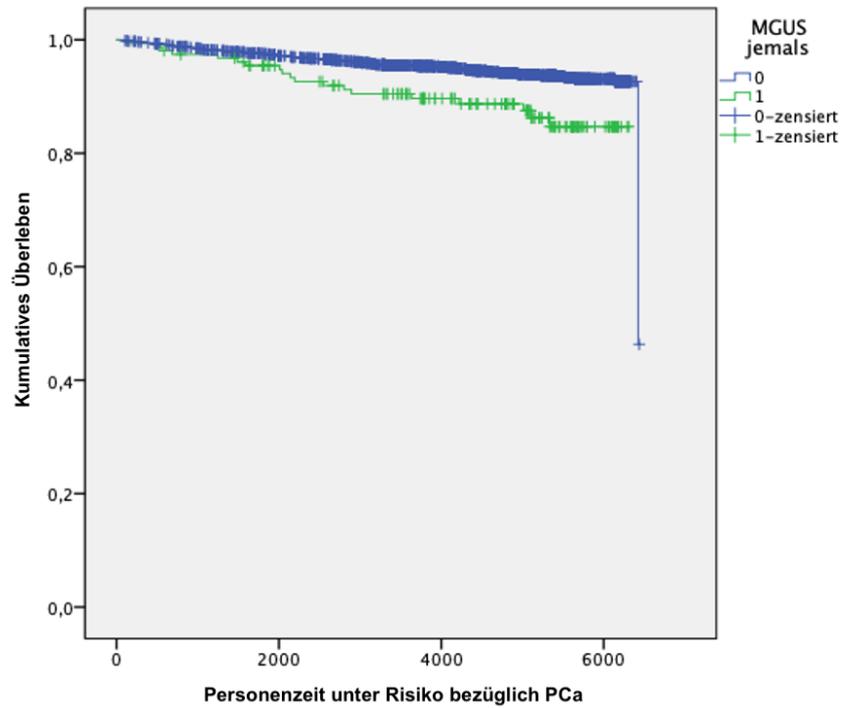


Abbildung S- 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Prostatakarzinom (PCa) für Probanden mit und ohne Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS).

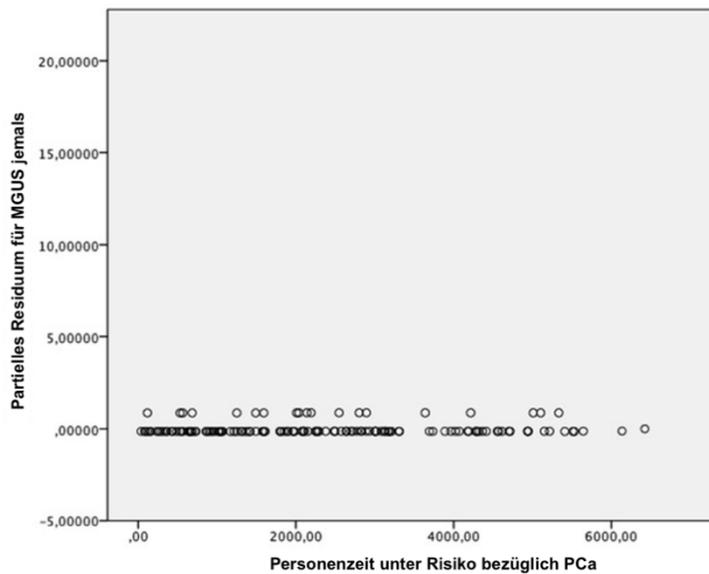


Abbildung S- 2: Graphische Darstellung der partiellen Residuen für Probanden mit Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz über die Personenzzeit unter Risiko bezüglich eines Prostatakarzinoms (PCa).

8.4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der männlichen Studienteilnehmer der Heinz Nixdorf Recall Studie.....	27
Tabelle 2: Hazard Ratios (HR) und korrespondierende 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) zum Zusammenhang zwischen Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und Prostatakarzinomen adjustiert für Alter und Bildung (N=2.336).	31
Tabelle 3: Vorkommen von inzidenten Prostatakarzinomen stratifiziert nach dem Isotyp von Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS).....	33
Tabelle 4: Hazard ratios (HR) und korrespondierende 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) zur Assoziation der unterschiedlichen Isotypen von Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und inzidenten Prostatakarzinomen (PCa), schrittweise adjustiert für potenzielle gemeinsame Risikofaktoren.....	35
Tabelle 5: Odds Ratios (OR) und korrespondierende 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) zur Assoziation der potenziellen Risikofaktoren zu Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) adjustiert für Alter und Bildung.....	37
Tabelle 6: Hazard Ratios (HR) und korrespondierende 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) zur Assoziation der potenziellen Risikofaktoren zum Prostatakarzinom (PCa) adjustiert für Alter und Bildung.	39
Tabelle S- 1: Charakterisierung der Fälle von Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS). (N=157).....	60
Tabelle S- 2: Charakteristika der männlichen Studienteilnehmer der Heinz Nixdorf Recall Studie (HNR) unter Ausschluss von Probanden mit prävalentem Prostatakarzinom stratifiziert nach dem Vorkommen von Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und/oder Prostatakarzinom stratifiziert nach dem Vorkommen von Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und/oder Prostatakarzinomen (PCa). (N=2.346)	61
Tabelle S- 3: Complete Case Sensitivitätsanalyse (N=1.938): Hazard ratios (HR) und korrespondierende 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) zur Assoziation von Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und Prostatakarzinomen (PCa), schrittweise adjustiert für potenzielle Risikofaktoren.	62

8.5 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Graphische Darstellung des Forschungsvorhabens.....	8
Abbildung 2: Prozess zur Bildung und Sezernierung von Antikörpern (modifizierte Abbildung auf Basis von Lüllmann-Rauch und Asan (2019), S. 360-361)	9
Abbildung 3: Flussdiagramm zum Einschluss der Studienteilnehmer der Heinz Nixdorf Recall Studie in die Analysen.....	24
Abbildung 4: Ablauf der Hauptanalyse.....	26
Abbildung 5: Zeitstrahlen für das Auftreten von Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz und Prostatakarzinomen für Studienteilnehmer der Heinz Nixdorf Recall Studie mit beiden Diagnosen (N=21).	30
Abbildung 6: Hazard Ratios (HR) und korrespondierende 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) zur Assoziation von Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und inzidenten Prostatakarzinomen (PCa), schrittweise adjustiert für potenzielle gemeinsame Risikofaktoren.	32
Abbildung 7: Hazard ratios (HR) und korrespondierende 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) zur Assoziation der verschiedenen Isotypen von Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und inzidenten Prostatakarzinomen, adjustiert für Alter und Bildung (Referenzgruppe: Probanden ohne MGUS; N=2.336).	33
Abbildung 8: Graphische Darstellung der möglichen pathophysiologischen Hintergründe des Zusammenhangs von Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und Prostatakarzinomen (PCa) (erweitert nach Kao et al. (2004)).....	45
Abbildung 9: Übersicht über die Wirkrichtung der potenziellen gemeinsamen Risikofaktoren für Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und Prostatakarzinome laut Literatur (siehe Kapitel 2.3) und der vorliegenden Analyse aus der Heinz Nixdorf Recall Studie (HNR).	48
Abbildung S- 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Prostatakarzinom (PCa) für Probanden mit und ohne Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS).	63
Abbildung S- 2: Graphische Darstellung der partiellen Residuen für Probanden mit Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz über die Personenzzeit unter Risiko bezüglich eines Prostatakarzinoms (PCa).....	63

9 DANKSAGUNG

Mein größter Dank gilt meinem Betreuer PD Dr. Börge Schmidt. Er hat mich während des gesamten Dissertationsprojekts ausgezeichnet betreut, jederzeit unterstützt und durch seinen ansteckenden Enthusiasmus nachhaltig meine Freude an epidemiologischer Forschung geweckt. Ich werde noch lange von dem vermittelten Wissen profitieren und freue mich auf die weitere Zusammenarbeit in der Zukunft.

Ich danke allen, die an der Begründung und Durchführung der Heinz Nixdorf Studie beteiligt waren und durch ihre Arbeit dieses Projekt überhaupt ermöglicht haben. Dem gesamten Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie danke ich aufrichtig für ihre herzliche Aufnahme, die tolle Zusammenarbeit und das jederzeit positive Arbeitsumfeld. Ich möchte mich bei Herrn Professor Dr. Andreas Stang und Herrn Professor Dr. Karl-Heinz Jöckel für die Möglichkeit dieser Forschungsarbeit, ihre stetige Unterstützung und den jederzeit möglichen wissenschaftlichen Diskurs bedanken. Danke, Dr. Mirjam Frank, dass du dir immer Zeit genommen hast, meine Fragen zu beantworten und mir Vorgehensweisen zu erklären.

Ebenfalls danken möchte ich meiner gesamten Familie, insbesondere Karen, Regina und Michael Hornung und Monika Blatzheim, sowie meinem Partner Friedrich Wilkening, die mich während des gesamten Medizinstudiums und darüber hinaus jederzeit motiviert und dieses Projekt durch ihre stetige Unterstützung möglich gemacht haben.

Ihnen widme ich diese Arbeit.

10 LEBENSLAUF

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.