Chemoprävention und Ernährungsfaktoren bei Darmkrebs

Einleitung

Die Inzidenz und Mortalität von Dickdarmkrebs hat in den letzten 10 Jahren sowohl in Österreich [1] als auch in Deutschland abgenommen [2]. Dieser Trend ist wahrscheinlich vor allem einer besseren Vorsorge, aber auch neuen Therapien zu verdanken. In Deutschland wurde die Vorsorgekoloskopie im Jahr 2002 für Menschen ab 55 eingeführt. In Österreich wurde die Koloskopie für Menschen über 50 Jahre in die „Vorsorgeuntersuchung neu“, die im Jahr 2005 in Kraft getreten ist, aufgenommen. Zusätzlich soll bei Vorsorgeuntersuchungen vermehrt auf die individuellen Lebenssituationen eingegangen werden. Dies inkludiert eine Ernährungs- und Bewegungsberatung, die gesundheitsfördernde Veränderungen im Lebensstil bewirken sollen.

Trotz aller dieser Maßnahmen ist Dickdarmkrebs immer noch die zweithäufigste Krebserkrankung bei Frauen, bei Männern die dritthäufigste [1]. Ernährungsgewohnheiten und der Lebensstil spielen eine entscheidende Rolle für die Darmgesundheit. Es mehren sich Daten, die zeigen, dass eine hochkalorische Diät, rotes und prozessiertes Fleisch, Rauchen, aber auch ein Mangel an Bewegung mit der Dickdarmkrebsentstehung assoziiert sind [3]. Innerhalb dieses Artikels wollen wir auf die Möglichkeiten der Darmkrebsprophylaxe sowohl aus Sicht der Ernährung als auch der medikamentösen Behandlung, im Besonderen auf Acetylsalicylsäure (ASS; Aspirin), eingehen.

Acetylsalicylsäure

Es häufen sich die Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien sowie prospektive randomisierte klinische Studien, die einen protektiven Effekt von ASS auf die Entstehung eines Kolorektalkarzinoms zeigen [4, 5]. Eine Vielzahl von Studien, die primär ASS zur Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen untersuchten, zeigte auch bei geringen Dosen einen Langzeiteffekt zur Prävention eines kolorektalen Karzinoms. Eine der wichtigsten und größten randomisierten Studien und als Beispiel hier erwähnt ist die Women's Health Study aus den USA mit fast 40.000 gesunden Probandinnen [6]. Bei Einnahme von 100 mg ASS jeden zweiten Tag für 10 Jahre zeigte sich keine Reduktion des Kolorektalkrebsrisikos (RR 0,97; 95 %-Konfidenzintervall [CI]: 0,77–1,24; $p = 0,83$). Eine Folgeanalyse nach 18 Jahren zeigte einen Rückgang der Kolorektalkarzinominzidenz (HR 0,80; 95 %-CI: 0,67–0,97; $p = 0,02$) und im Besonderen einen Rückgang der proximalen Kolorektalkarzinome [7]. Dem gegenüber steht ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen und Magengeschwüre. Hier gilt: Unterschiede in der Placebo- versus ASS-Gruppe sind auf die Studienphase beschränkt, in der Zeit nach der Studienphase hatte die Medikation keine zusätzlichen negativen Effekte mehr.

Diskussionen über die optimale Dosis, um Nebenwirkungen wie gastrointestinale Blutungen und Ulzerationen oder hämorrhagische Schlaganfälle zu vermeiden, aber den chemopräventiven Effekt nicht zu reduzieren, sind derzeit Gegenstand der Forschung. Hier seien

als Beispiel die Add-Aspirin-Studie, die ASS in Dosen von 300 und 100 mg zur tertiären Chemoprävention solider Tumoren gegen Placebo vergleicht [8], und die CaPP3-Studie, bei der verschiedene ASS-Dosen bei Lynch-Syndrom-Patienten untersucht werden, erwähnt (Details siehe weiter unten; [9]).

Erste Aufschlüsse über das Wirkungs- und Risikoprofil verschiedener potenzieller chemopräventiver Substanzen gibt eine Metaanalyse von Dulai et al. [10].

Abkürzungen

5-ASA	5-Aminosalicylsäure
aHR	Adjusted Hazard Ratio/adjustierter Risikoquotient
ASS	Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin)
CAPP2	Colorectal Adenoma/Carcinoma Prevention Programme
CaPP3	Cancer Prevention Programme
Cox-2	Cylooxygenase 2
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
HR	Hazard Ratio/Risikoquotient
KG	Körpergewicht
MesaCAPP	Mesalamine for Colorectal Cancer Prevention Program
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PIK3CA	Phosphatidylinositol-3-Kinase, katalytische Untereinheit α
RR	Relative Risk/Relatives Risiko
SNP	Single Nucleotide Polymorphism/Einzelnukleotidpolymorphismus
Wt	Wildtyp

In der Analyse von 15 randomisierten Studien mit Fokus auf verschiedene Substanzen wie Nahrungsergänzungsmittel (Vitamine oder Kalzium), bei der die Effektivität zur tertiären Prävention von fortgeschrittenen metachronen Neoplasien und das Sicherheitsprofil der einzelnen Substanzen verglichen wurden, schnitt niedrigdosiertes ASS am besten ab. Nicht-ASS-haltige nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) hatten zwar ein besseres Ergebnis bezogen auf die Chemoprävention, hatten aber ein schlechteres Risikoprofil. Hochdosiertes ASS war in seiner chemopräventiven Wirkung zwar mit ASS vergleichbar, hatte aber ebenso ein schlechteres Risikoprofil.

Personalisierte Medizin und Acetylsalicylsäure

Bei der Einnahme von ASS ist es am besten, eine Risikobewertung für jeden einzelnen Patienten vorzunehmen. Personen über 70 Jahre haben ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen und sollten daher, wenn überhaupt, nur eine sehr geringe Dosis zwischen 75 und 100 mg einnehmen [5, 8]. Aufgrund der sich mehrenden Daten zum protektiven Effekt bei Langzeiteinnahme von niedrigdosiertem ASS (75–300 mg) auf die Darmkrebsrate, die vor allem auch aus Studien zur Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen hervorgegangen sind, hat die United States Preventive Services Task Force eine Empfehlung zur Einnahme von ASS für Personen zwischen 50 und 69 Jahren, die ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, aber ein geringes Risiko für gastrointestinale Blutungen haben, herausgegeben. Diese Empfehlung ist somit die erste zur Einnahme eines Medikaments für eine Patientenkohorte ohne erhöhtes Risiko für ein kolorektales Karzinom.

Genomweite Assoziationsstudien deuten darauf hin, dass Patienten mit Einzelnukleotidpolymorphismen (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) von Genen, die im ASS-Metabolismus eine Rolle spielen oder in den WNT/ β -Catenin-Signalweg involviert sind, auf ASS verschieden ansprechen. Als Grundlage für diese Assoziationsstudien wurden

die Nurses Health Study und die Health Professionals Study herangezogen.

Der SNP rs6983267 auf dem Chromosom 8q24 steht im Zusammenhang mit der DNA-Bindung der Transkriptionsfaktoren TCF7L2 und β -Catenin und der Regulierung des nächst gelegenen Onkogens *c-MYC*. Ist ein T-Allel vorhanden, verringert sich die Bindung der Transkriptionsfaktoren, ein G-Allel führt zu konstitutiv aktiver Bindung und einer erhöhten *c-MYC*-Expression. Homozygotie für das G-Allel erhöht daher die Wahrscheinlichkeit, an einem Kolorektalkrebs zu erkranken, um das 1,5-Fache [11]. Bei regulärer ASS-Einnahme zeigt sich, dass nur in Individuen mit mindestens einem T-Allel der schützenden Effekt von ASS zum Tragen kommt, hierbei auch nur bei einer Subgruppe mit nukleärer β -Catenin-Expression [12]. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass der Effekt von ASS auf die Hemmung der Prostaglandinsynthese zusätzlich zur Verringerung des β -Catenin-Pools beiträgt [13, 14].

Auf Chromosom 12p12.3 liegen 2 weitere SNPs (rs2965667 und rs10505806) „downstream“ der mikrosomalen Glutathion-S-Transferase 1 (*MGST1*), einem Gen, das Homologien zur Prostaglandin-E-Synthase (*MGST1L1*) aufweist. Abhängig vom SNP-Genotyp ist die reguläre ASS-Einnahme oder auch die Einnahme anderer NSAR mit einem verringerten oder erhöhten Risiko für kolorektale Karzinome assoziiert. Die Autoren vermuten, dass *MGST1* wie auch *MGST1L1* in die NSAR-abhängigen Änderungen im Prostaglandin- wie auch im WNT/ β -Catenin-Signalweg involviert sind und dadurch die Karzinogenese beeinflussen [15].

Auch eine Punktmutation in der katalytischen Untereinheit α der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PIK3CA) erhöht die Überlebensrate bei ASS-Einnahme, nicht aber die Wildtypvariante, wie aus der Nurses Health Study hervorgeht [16]. Diese Daten sind aber nicht eindeutig. Eine niederländische Studie, die ebenfalls den Einfluss von PIK3CA-Mutationsstatus und ASS-Einnahme auf die Überlebensrate untersuchte, zeigte gegenteilige Effekte [17]. Zwei weitere Studien, eine aus Irland und eine aus

Australien und den USA, fanden keinen signifikanten Effekt von ASS-Einnahme und PIK3CA-Mutationsstatus auf die Überlebensrate, wobei bei der letzteren ASS auch nicht die Überlebensrate verbesserte [18, 19]. Ebenso wurde innerhalb der Nurses Health Study und der Health Professionals Study untersucht, wie sich eine BRAF-Mutation auf die Tumorgenese auswirkt. Eine reguläre ASS-Einnahme senkt demnach die Wahrscheinlichkeit, an einem BRAF-Wt-Tumor zu erkranken. Dies traf auf BRAF-mutierte Tumoren nicht zu [20]. Die Autoren schließen daraus, dass BRAF-mutierte Tumoren schlechter auf ASS ansprechen. Zu diesem Schluss kommt auch eine rezente Studie aus den Niederlanden: Die ASS-Einnahme nach Krebsdiagnose erhöhte die Überlebensrate bei Wt-BRAF-Tumoren, nicht aber bei mutierten BRAF-Tumoren [21].

Innerhalb der Nurses Health Study und der Health Professionals Study wurde auch die Expression von Cyclooxygenase 2 (Cox-2) oder Prostaglandinsynthase 2 auf die Überlebensrate von Darmkrebspatienten untersucht. Wenn der Primärtumor eine hohe Expression von Cox-2 aufwies, sank die Anzahl der darmkrebsassoziierten Todesfälle bei ASS-Einnahme, nicht aber, wenn der Tumor eine schwache oder gar keine Cox-2-Expression zeigte. Eine aktuelle Studie aus Irland sah einen ähnlichen Effekt, eine hohe Cox-2-Expression erhöhte die darmkrebsspezifische Überlebensrate [18]. In der holländischen Studie wiederum konnte dieser Effekt nicht bestätigt werden [17]. Zusammenfassend kann man sagen, dass die Wirkung von ASS auf den WNT/ β -Catenin-Signalweg und die Prostaglandinsynthese einen entscheidenden Einfluss auf die Kolonkarzinogenese hat. Verschiedene Mutationen in Genen in diesen Signalwegen beeinflussen zudem die Wirksamkeit von ASS.

Vererbare Formen des Kolorektalkarzinoms und (chemo)präventive Maßnahmen

Das Lynch-Syndrom ist eine seltene vererbare Erkrankung, die ungefähr 2–3 % aller kolorektalen Karzinome umfasst. Durch das Fehlen eines DNA-Reparatur-

Hier steht eine Anzeige.

gens kommt es vor allem zu Mutationen in sogenannten Mikrosatelliten, repetitiven DNA-Sequenzen und folgend zur Tumorentwicklung. Mitunter kommt es zur Entstehung von synchronen oder metachronen Tumoren. Auch andere Organe können betroffen sein, allen voran entstehen Tumoren des Urogenitaltrakts [22]. Obwohl die Erkrankung häufiger ist als die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), die ungefähr 1 % aller kolorektalen Karzinome ausmacht, sind klinische (Chemo-)Präventionsstudien seltener, da der Phänotyp nicht so stark ausgeprägt ist. Das Lebenszeitrisko, ein Kolorektalkarzinom zu entwickeln, liegt bei 50–80 %, abhängig vom DNA-Reparatur-Gen, bei FAP bei annähernd 100 %, wenn nicht eingegriffen wird. Obwohl die Inzidenz in dieser Patientenkohorte im Vergleich zur generellen Bevölkerung sehr hoch ist, gibt es derzeit nur eine Handvoll prospektiver randomisierter klinischer Studien, die den Effekt von (chemo)präventiven Maßnahmen auf das Adenom- und Kolorektalkarzinomrisiko bei Lynch-Syndrom untersuch(t)en (■ Tab. 1). Bis auf die CaPP3-Studie, die als Nichtunterlegenheitsstudie („non-inferiority“) geplant ist, handelt es sich um placebokontrollierte Studien.

Sowohl die MesaCAPP-Studie als auch die CaPP3-Studie sind laufende multizentrische Studien. Die MesaCAPP-Studie, eine EU-finanzierte multizentrische Studie unter der Leitung von Christoph Gasche und Judith Karner-Hanusch (Medizinische Universität Wien), wurde vor Kurzem initialisiert und untersucht den Effekt von 3200 oder 1600 mg 5-Aminosalicylsäure (5-ASA, Mesalazin) gegen Placebo auf das Auftreten eines Adenoms oder Karzinoms nach einer Behandlungszeit von 2 Jahren [23]. In Österreich wurde vor Kurzem der erste Patient in die Studie eingeschlossen, insgesamt sollen es über 500 werden. Die CaPP3-Studie ist als Dosisfindungsstudie geplant und widmet sich der Untersuchung von ASS in dieser Patientenkohorte [9]. Unter der Leitung von John Burn (Newcastle University, England) konnten schon über 1000 Patienten für diese multizentrische Studie rekrutiert werden, die den Effekt von 600, 300 oder 100 mg ASS auf die

J. Gastroenterol. Hepatol. Erkr. 2018 · 16:9–20 <https://doi.org/10.1007/s41971-018-0019-9>
© Der/die Autor(en) 2018.

A. Frick · M. Lang

Chemoprävention und Ernährungsfaktoren bei Darmkrebs

Zusammenfassung

Obwohl die Darmkrebsraten in den letzten Jahren rückläufig sind, ist Darmkrebs immer noch eine der häufigsten Krebserkrankungen in der westlichen Welt. Es mehren sich die Hinweise, dass die westliche Ernährung, die als hochkalorisch, fleischhaltig und wenig ballaststoffreich gilt, das Kolorektalkrebsrisiko erhöht. Daten aus mehr als 800 epidemiologischen Studien führten zu der World Health Organization-Entscheidung, prozessiertes Fleisch als krebserregend zu kategorisieren. Indes zeigen Studien wie die European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) ebenso Möglichkeiten, das Darmkrebsrisiko zu reduzieren. Insbesondere eine ausgewogene fleischarme Ernährung reich an Ballaststoffen sowie ein Body-Mass-Index und Hüftumfang im normalen Bereich sind negativ mit dem Darmkrebsrisiko assoziiert. Eine ballaststoffreiche Diät wirkt sich auch auf die Darmmikrobiota aus und ist mit einem Anstieg des Metaboliten Butyrat assoziiert. Neueste Forschungsergebnisse zeigen, dass auch weitere Aspekte der westlichen Diät

Einfluss auf die Darmgesundheit nehmen könnten. Bestimmte Nahrungsergänzungsmittel und Lebensmittelzusatzstoffe scheinen in empfänglichen bzw. vorgeschädigten Mäusen deutlich negative Effekte zu haben, die kurzfristig zu einer verstärkten Kolitis führen und mittel- und langfristig das Darmkrebsrisiko deutlich erhöhen können. Neben Ernährungsfaktoren spielt die medikamentöse Darmkrebsprävention, vor allem für Patienten mit erhöhtem Risiko wie Lynch-Syndrom-Patienten, eine Rolle. Vor allem die Studienlage zu Acetylsalicylsäure deutet darauf hin, dass die Langzeiteinnahme geringer Dosen von Acetylsalicylsäure das Risiko für ein Kolorektalkarzinom senkt. Innerhalb dieses Artikels wollen wir den Einfluss von Medikamenten wie auch der Ernährung auf das Kolorektalkarzinomrisiko beleuchten.

Schlüsselwörter

Darmkrebsprävention · Acetylsalicylsäure · 5-Aminosalicylsäure · Lynch-Syndrom · Ernährung

Chemoprevention and nutrition in colorectal cancer

Abstract

Despite a reduction in colorectal cancer rates in recent years, colorectal cancer is still one of the leading cancers in the Western world. Increasing evidence suggests that a Western diet, high in calories and mostly relying on meat and a reduction in fiber intake, increases the risk for colorectal cancer. More than 800 epidemiologic studies led to the decision by the World Health Organization (WHO) to categorize processed meat as cancerogenic. However, studies like the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) point out strategies to reduce colorectal cancer risk. Especially a well-balanced diet, fiber-rich and reduced in meat, together with a normal body mass index (BMI) and waist circumference is negatively associated with colorectal cancer risk. A fiber-rich diet also affects the intestinal microbiota and is associated with an increase in the metabolite butyrate. Most recent

studies showed that other aspects of the Western diet may also influence intestinal homeostasis. Certain dietary supplements and food additives seem to have negative effects in susceptible mice, resulting in severe colitis on the short-term and an increased colorectal cancer risk on the long-term. Besides nutrition, colorectal cancer chemoprevention is an important factor for patients at high risk such as Lynch syndrome patients. Most data is available on long-term, low-dose acetylsalicylic acid reducing colorectal cancer risk. Within this review we would like to elucidate the influence of drugs, diet and nutritional factors on colorectal cancer risk.

Keywords

Colorectal cancer chemoprevention · Acetylsalicylic acid · 5-aminosalicylic acid · Lynch syndrome · Nutrition

Tab. 1 Prospektive und epidemiologische Studien bei Lynch-Syndrom-Mutationsträgern

Studie, Trivial-name	Autor (Referenz)	Phase	Tägliche Medikamenteneinnahme (Durchschnittliche Zeitdauer in Monaten)	Ergebnis (95 %-CI)	Primärer Endpunkt
MesaCAPP	Gasche [23]	Rekrutierungsphase	1200, 2400 mg 5-ASA (24), placebo-kontrolliert	N. a.	A oder KRK
CaPP3	Burn [9]	Rekrutierungsphase	100, 300 oder 600 mg ASS (24)	N. a.	KRK
CAPP2	Movahedi et al. [28]	Publiziert 2015	600 mg ASS (~29) ~4,5 Jahre nach Behandlung	aHR 2,34 (1,17–4,67) für BMI ≥ 30 ; $p = 0,02$ aHR 3,72 (1,41–9,81) für BMI ≥ 30 und MLH1-Mutation; $p = 0,008$	KRK in Hinblick auf den BMI
	Mathers et al. [26]	Publiziert 2012	30 g resistente Stärke (~29) ~53 Monate nach Behandlung	HR 1,4 (0,78–2,56) $p = 0,26$	KRK
	Burn et al. [25]	Publiziert 2011	600 mg ASS (~25) ~55 Monate nach Behandlung	HR 0,4 (0,19–0,86) $p = 0,02$	KRK
	Burn et al. [24]	Publiziert 2008	600 mg ASS (~29)	aHR 1,0 (0,7–1,5) $p = 0,79$	A oder KRK
			30 g resistente Stärke (~29; Novelose)	aHR 1,0 (0,7–1,4) $p = 0,98$	
^a Lynch-Syndrom-Patienten aus dem Colon Cancer Family Registry	Chau et al. [61]	Publiziert 2015	^b Multivitamineneinnahme (≥ 36) ^b Kalziumeinnahme (≥ 36) ^b Folsäure (≥ 36)	HR 0,47 (0,32–0,69) $p < 0,001$ HR 0,42 (0,23–0,74) $p < 0,003$ HR 0,87 (0,36–2,08) $p = 0,76$	KRK
	Ait Ouakrim et al. [27]	Publiziert 2015	^b ASS (1–59) ^b ASS (≥ 60)	HR 0,49 (0,27–0,90) $p = 0,02$ HR 0,25 (0,10–0,62) $p = 0,003$	KRK
		Publiziert 2015	^b Ibuprofen (1–59) ^b Ibuprofen (≥ 60)	HR 0,38 (0,18–0,79) $p = 0,009$ HR 0,26 (0,10–0,69) $p = 0,007$	KRK
Holländische Fall-Kontroll-Studie	Diergaarde et al. [62]	Publiziert 2007	^b Früchte ^b Ballaststoffe	OR 0,4 (0,2–0,9) $p = 0,03$ OR 0,5 (0,2–1,0) $p = 0,06$	KRK

kursiv signifikante Erhöhung des Ergebnisses für den primären Endpunkt, *fett* signifikante Erniedrigung des Ergebnisses für den primären Endpunkt
5-ASA 5-Aminosalicylsäure, A Adenom, aHR „adjusted“ Hazard Ratio/adjustierter Risikoquotient, ASS Acetylsalicylsäure, BMI Body-Mass-Index, HR Hazard Ratio/Risikoquotient, KRK Kolorektalkarzinom, N. a. nicht anwendbar, OR Odds Ratio/Risikoverhältnis

^aRegistrierte Patienten aus den USA, Kanada, Australien und Neuseeland;

^bLaut Patientenangaben

Darmkrebsentstehung untersucht. Die Vorläuferstudie von CaPP3 war CAPP2. Dies war die erste randomisierte prospektive Studie zur Prävention einer Neoplasie im Dickdarm bei Lynch-Syndrom-Patienten. In diesem 2-mal-2-faktoriellen Design wurde der Effekt von 600 mg ASS und/oder 30 g resistenter Stärke (Novelose) nach zweieinhalbjähriger Behandlung evaluiert. Weder ASS noch resistente Stärke oder eine Kombination daraus zeigten einen protektiven Effekt auf die Tumorentstehung [24]. Eine geplante Analyse ca. 10 Jahre nach Einschluss des ersten Patienten hingegen zeigte eine Risikoreduktion von 60 % bei Einnahme von ASS [25] verglichen zu Placebo. Resistente Stärke hatte keinen protektiven Effekt auf die Kolorektalkarzinomentstehung [26]. Diese verspätete Wirkung von ASS ist allgemein in vielen Studien zu beobachten, wie auch bei der oben erwähnten Women's Health Study

[5, 7]. In einer epidemiologische Studie aus Australien, die ASS- und Ibuprofeneinnahme bei Lynch-Syndrom-Patienten untersuchte, war nicht nur die Einnahme von ASS, sondern auch die Einnahme von Ibuprofen mit einem geringeren Risiko, an einem Kolorektalkarzinom zu erkranken, assoziiert (siehe auch ■ Tab. 1; [27]). In einer Subgruppenanalyse der CAPP2-Studie zeigte sich, wie erwartet, ein erhöhtes Risiko für ein Kolorektalkarzinom in adipösen Lynch-Syndrom-Patienten (siehe auch ■ Tab. 1). Interessant in diesem Zusammenhang war, dass der Effekt nur bei Patienten aus der Placebogruppe signifikant war [28]. Zusammenfassend kann man sagen, dass ASS einen protektiven Langzeiteffekt auf die Kolorektalkarzinogenese in Lynch-Syndrom-Patienten hat.

Westlicher Lebensstil als Krebsauslöser?

Der westliche Lebensstil, insbesondere die Ernährung, hat eine tragende Rolle in der Genese des kolorektalen Karzinoms. Untersuchungen zeigten, dass bis zu 50 % der Kolorektalkarzinome in Verbindung mit Ernährungsfaktoren stehen, hingegen nur ein deutlich geringerer Anteil von unter 10 % genetischer bzw. familiärer Genese ist [29]. Seit bereits mehr als 30 Jahren wird der Einfluss von Fleisch bzw. verarbeiteten Fleischprodukten auf die Kolorektalkarzinomentstehung diskutiert. Die WHO hat nun kürzlich rotes sowie prozessiertes Fleisch zu Kanzerogenen erklärt [30]. Zu prozessierten Fleischprodukten zählen gegrillte, gepökelte als auch geräucherte Produkte. Diese sind mit großer Sicherheit krebserregend im Menschen. Als höchstwahrscheinlich krebserregend gilt

rotes Fleisch, dazu zählt Muskelfleisch vom Rind, Schwein oder Lamm. Zu dieser Entscheidung führte die Analyse von mehr als 800 epidemiologischen Studien.

Fleischsorten und Darmkrebs

Für das beschriebene Darmkrebsrisiko durch Fleischkonsum ist es wichtig, zwischen verschiedenen Produkten zu unterscheiden. Carr et al. haben dazu eine umfassende Metaanalyse verfasst, die detailliert die Darmkrebsrisiken für verschiedene Fleischsubtypen auflistet [31]. Insbesondere Rindfleischprodukte erhöhten das Darmkrebsrisiko signifikant, in Abhängigkeit von der konsumierten Menge ($RR = 1,24$; 95 %-CI = 1,07–1,44). Für das Rektalkarzinom ist diese Assoziation hingegen nicht gegeben ($RR = 0,95$; 95 %-CI = 0,78–1,16). Konsum von Schweinefleisch scheint das Risiko nicht zu erhöhen ($RR = 1,07$; 95 %-CI = 0,90–1,27). Trotz der im Vergleich zu Rind- und Schweinefleisch reduzierten Datenlage ist für Lammfleisch ein erhöhtes Risiko für das Kolorektalkarzinom erkennbar ($RR = 1,24$; 95 %-CI = 1,08–1,44). Im Gegensatz dazu ist der Konsum von Geflügelfleisch nicht mit einem erhöhten Risiko verbunden ($RR = 0,96$; 95 %-CI = 0,88–1,04). In der größten europäischen prospektiven Studie zu Ernährung (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition – EPIC, siehe auch **Tab. 2**) konnte gezeigt werden, dass neben den bereits bekannten Assoziationen von prozessiertem rotem Fleisch der Verzehr von Fisch negativ mit Darmkrebs assoziiert ist ($HR = 0,69$; 95 %-CI = 0,54–0,88; [32]).

Eng verknüpft mit der Nahrungsmittelaufnahme ist der Ernährungszustand. Neben den oben beschriebenen Nahrungsmitteln gibt es epidemiologische Hinweise darauf, dass insbesondere Übergewicht ein Risiko zur Darmkrebsentstehung darstellt. Eine Metaanalyse von Ma et al. zeigte einen Zusammenhang zwischen Darmkrebsrisiko und Übergewicht auf [33]. Ein Vergleich von adipösem mit normalem BMI zeigte eine positive Assoziation ($RR = 1,33$; 95 %-CI = 1,24–1,42), der Taillenumfang

ergab ähnliche Ergebnisse (1,46; 95 %-CI = 1,38–1,60). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Phänomene des westlichen Lebens- und Ernährungsstils einen bedeutenden Einfluss auf das Erkrankungsrisiko haben. Insbesondere die Folgen von hochkalorischer bzw. fettreicher Ernährung, allen voran Übergewicht, sowie ein übermäßiger Anteil an prozessiertem und rotem Fleisch in der Ernährung ergeben Präventionsansätze im täglichen Umgang mit Patienten, denn auch eine Reduktion des Darmkrebsrisikos scheint möglich.

Reduktion des Darmkrebsrisikos durch Nahrungsbestandteile

Neben den oben genannten negativen Assoziationen durch Fleischkonsum sind auch andere Nahrungsmittel intensiv untersucht worden. Neben Milchprodukten ist eine umfangreiche Datenlage für Früchte, Gemüse und insbesondere Ballaststoffe vorhanden.

Aus der EPIC-Studie ergaben sich interessante Assoziationen wie beispielsweise die inverse Assoziation für Milch und Milchprodukte (**Tab. 2**). Im Detail ist die Milchaufnahme invers assoziiert mit Kolorektalkrebs (HR für 200 g/Tag 0,93; 95 %-CI = 0,89–0,98), wobei sich für je 200 g Milch pro Tag das Risiko um 7 % verringert [34]. Des Weiteren trifft dies auch auf andere Milchprodukte zu, dazu zählen Käse (aHR 0,87; 95 %-CI = 0,76–0,99) und Joghurt ($aHR = 0,86$; 95 %-CI = 0,78–0,95). Darüber hinaus ergibt sich dementsprechend eine Reduktion von 14 % Kolorektalkarzinomrisiko pro 400 g Milchprodukte pro Tag. Ursächlich scheint der Kalziumanteil zu sein. Laborstudien zeigten hier einen direkten Einfluss auf Epithelzellen des Kolons, Kalzium kann dort den Zelltod aktivieren sowie einen Einfluss auf die Differenzierung nehmen. Überdies ist der Einfluss anderer Bestandteile, wie Lactoferrin, Vitamin D, verschiedener Fettsäuren wie auch von Milchsäurebakterien, noch nicht ausreichend geklärt. Eine Untersuchung der kolorektalkarzinomassoziierten Todesfälle innerhalb der EPIC-Studie konnte nur einen pro-

tektiven Effekt von Joghurt feststellen [35].

Die American Cancer Society wie auch verschiedene andere Ernährungsgesellschaften empfehlen in ihren Leitlinien bereits seit einigen Jahrzehnten den regelmäßigen Verzehr von ausreichend Obst und vor allem Gemüse und Ballaststoffen. Derartige Empfehlungen basieren auf einer Mehrzahl von epidemiologischen und experimentellen Studien. Insbesondere Ballaststoffe und deren Einfluss auf das Darmkrebsrisiko werden bereits lange kontrovers diskutiert. Verschiedene Studien und Metaanalysen untersuchten und bestätigten den positiven Effekt von Ballaststoffen auf das Darmkrebsrisiko. Hier sei zunächst wieder die Analyse der EPIC-Studie erwähnt, die eine inverse Assoziation zwischen Ballaststoffaufnahme und Darmkrebsinzidenz zeigt ($aHR = 0,75$; 95 %-CI = 0,59–0,95; [36]). Ein Unterschied zwischen Männern und Frauen wurde dabei nicht festgestellt. Eine weiters durchgeführte Korrektur für rotes bzw. prozessiertes Fleisch hatte keinen Einfluss auf das Ergebnis. Aune et al. analysierten mehr als 25 prospektive Studien und auch hier bestätigte sich die inverse Assoziation [37]. In dieser Metaanalyse wurde auch zwischen den verschiedenen Ballaststoffquellen unterschieden. Generell reduzieren Ballaststoffe das Risiko, an Darmkrebs zu erkranken ($RR = 0,88$; 95 %-CI = 0,82–0,94). Insbesondere Ballaststoffe aus Zerealien und Vollkornprodukten zeigen dabei eine negative Assoziation (RR 0,90; 95 %-CI = 0,83–0,96 bzw. 0,79; 0,72–0,86). Darüber hinaus zeigte sich eine Risikoreduktion in Abhängigkeit von der konsumierten Menge von 10 % pro 10 g Ballaststoff pro Tag bzw. 20 % bei 90 g Vollkornprodukten pro Tag. Hierbei darf jedoch nicht vergessen werden, dass eine ballaststoffreiche Ernährungsweise häufig mit einem insgesamt gesünderen Lebensstil einhergeht. Dies wiederum beeinflusst das Darmkrebsrisiko zusätzlich, beispielsweise durch verminderten Konsum von Fleischprodukten und einer besseren Gewichtskontrolle. Mechanistisch zeichnen sich verschiedene Einflussfaktoren ab, sei es die Verdünnung bzw. Aufschwemmung des Stuhls

Tab. 2 Studien zu Ernährungsfaktoren und Darmkrebsrisiken						
Studie, Trivial-name	Autoren, Publikationsjahr, Referenz	Patienten-kohorte (n)	Zeit (Jahren)	Ernährungsfaktor	Ergebnis (95 %-CI)	Primärer Endpunkt
EPIC	Norat et al., 2005 [32]	478.040	4,8	Rotes und prozessiertes Fleisch	^a aHR 1,35 (0,96–1,88) <i>p</i> _{trend} = 0,03	KRK
				Rotes Fleisch	^a aHR 1,17 (0,92–1,49) <i>p</i> _{trend} = 0,08	KRK
				Prozessiertes Fleisch	^a aHR 1,42 (1,09–1,86) <i>p</i> _{trend} = 0,02	KRK
				Huhn	^a aHR 0,92 (0,76–1,12) <i>p</i> _{trend} = 0,18	KRK
				Fisch	^a aHR 0,69 (0,54–0,88) <i>p</i> _{trend} < 0,001	KRK
	Bingham et al., 2003 [36]	519.978	4,5	Ballaststoffe	^a aHR 0,75 (0,59–0,95) <i>p</i> _{trend} = 0,005	KRK
					^a aHR 0,72 (0,54–0,97) <i>p</i> _{trend} = 0,006	KK
					^a aHR 0,65 (0,43–0,99) <i>p</i> _{trend} = 0,03	KK, distal
					^a aHR 0,73 (0,46–1,19) <i>p</i> _{trend} = 0,087	KK, proximal
					^a aHR 0,80 (0,53–1,22) <i>p</i> _{trend} = 0,319	RK
	Murphy et al., 2012 [63]	477.312	11,0	Ballaststoffe	^a aHR 0,83 (0,72–0,96) <i>p</i> _{trend} = 0,013	KRK
					^a aHR 0,80 (0,67–0,95) <i>p</i> _{trend} = 0,017	KK
					^a aHR 0,92 (0,71–1,20) <i>p</i> _{trend} = 0,51	KK, distal
					^a aHR 0,70 (0,53–0,92) <i>p</i> _{trend} = 0,021	KK, proximal
					^a aHR 0,90 (0,72–1,14) <i>p</i> _{trend} = 0,34	RK
	Van Duijnhoven et al., 2009 [64]	452.755	8,8	Früchte und Gemüse	^a aHR 0,86 (0,75–1,00) <i>p</i> _{trend} = 0,04	KRK
					^a aHR 0,76 (0,63–0,91) <i>p</i> _{trend} = 0,01	KK
					^a aHR 0,70 (0,53–0,93) <i>p</i> _{trend} = 0,01	KK, distal
					^a aHR 0,77 (0,58–1,02) <i>p</i> _{trend} = 0,10	KK, proximal
					^a aHR 1,09 (0,85–1,40) <i>p</i> _{trend} = 0,67	RK
	Murphy et al., 2013 [34]	477.122	11,0	Milchprodukte	^a aHR 0,77 (0,70–0,86) <i>p</i> _{trend} < 0,001	KRK
				Milch	^a aHR 0,81 (0,73–0,90) <i>p</i> _{trend} < 0,001	KRK
				Käse	^b aHR 0,87 (0,76–0,99) <i>p</i> _{trend} = 0,02	KRK
				Joghurt	^b aHR 0,90 (0,81–0,99) <i>p</i> _{trend} = 0,04	KRK
				Kalzium (aus Milchprodukten)	^a aHR 0,78 (0,70–0,87) <i>p</i> _{trend} < 0,001	KRK
	Dik et al., 2014 [35]	521.448	2,2	Kalzium (aus anderen Quellen)	^a aHR 1,05 (0,90–1,23) <i>p</i> _{trend} = 0,87	KRK
				Milchprodukte	^b aHR 1,17 (0,96–1,43) <i>p</i> _{trend} = 0,06	KRK-assoziierter Todesfall
				Milch	^b aHR 1,21 (0,99–1,48) <i>p</i> _{trend} = 0,05	
				Käse	^b aHR 0,93 (0,76–1,14) <i>p</i> _{trend} = 0,48	
				Joghurt	^b aHR 1,09 (0,88–1,34) <i>p</i> _{trend} = 0,04	
				Kalzium (aus Milchprodukten)	^b aHR 1,02 (0,83–1,25) <i>p</i> _{trend} = 0,54	
				Kalzium (aus anderen Quellen)	^b aHR 0,96 (0,74–1,26) <i>p</i> _{trend} = 0,83	
	Jenab et al., 2010 [65]	>520.000	3,8	Vitamin D (25-Hydroxy-Vitamin D, im Blut)	^c aIRR 0,77 (0,56–1,06) <i>p</i> _{trend} < 0,001	KRK
					^c aIRR 0,71 (0,46–1,08) <i>p</i> _{trend} < 0,001	KK
					^c aIRR 0,82 (0,48–1,40) <i>p</i> _{trend} = 0,32	RK
				Vitamin-D-Einnahme	^a aIRR 0,84 (0,60–1,17) <i>p</i> _{trend} = 0,187	KRK
				Kalzium aus der Nahrung	^a aIRR 0,69 (0,50–0,96) <i>p</i> _{trend} = 0,016	KRK
	Moskal et al., 2016 [66]	477.312	11,3	PC1 – Substanzen pflanzlichen Ursprungs ^g	^a aHR 0,98 (0,88–1,11) <i>p</i> _{trend} = 0,67	KRK
				PC2 – viele Vitamine/Mineralien	^a aHR 0,88 (0,80–0,98) <i>p</i> _{trend} = 0,023	KRK
				PC3 – Vitamin D	^a aHR 0,98 (0,88–1,10) <i>p</i> _{trend} = 0,94	KRK
				PC4 – Substanzen tierischen Ursprungs ^h	^a aHR 0,90 (0,81–0,99) <i>p</i> _{trend} = 0,02	KRK

Tab. 2 (Fortsetzung)

Studie, Trivial-name	Autoren, Publikationsjahr, Referenz	Patienten-kohorte (n)	Zeit (Jahren)	Ernährungsfaktor	Ergebnis (95 %-CI)	Primärer Endpunkt
	Zamora-Ros et al., 2017 [67]	477.312	11,0	Flavonoide	^a aHR 1,05 (0,93–1,18) $p_{\text{trend}} = 0,58$	KRK
EPIC-Heidelberg	Li et al., 2011 [68]	24.323	11,0	Kalzium	^b aHR 0,80 (0,50–1,30) $p_{\text{trend}} = 0,32$	KRK
				Magnesium	^b aHR 1,27 (0,76–2,10) $p_{\text{trend}} = 0,41$	KRK
EPIC-Norfolk	Loh et al., 2011 [69]	22.920	11,4	<i>N</i> -Dimethylnitrosamin	^d aHR 1,13 (1,00–1,28) $p_{\text{trend}} = 0,04$	KRK
				Endogene N-Nitrosoverbindungen	^d aHR 1,02 (0,93–1,12) $p_{\text{trend}} = 0,66$	KRK
				Nitrit	^d aHR 0,99 (0,89–1,10) $p_{\text{trend}} = 0,83$	KRK
EPIC-Oxford	Key et al., 2009 [70]	52.706	11,4	<i>Vegetarismus</i>	^e aIRR 1,49 (1,09–2,03) <i>Pheterogeneity</i> = 0,015	KRK
EPIC-Italy	Vece et al., 2015 [71]	45.194	11,3	Antioxidative Kapazität	^f aHR 0,88 (0,65–1,19) $p_{\text{trend}} = 0,35$	KRK
					^f aHR 0,63 (0,44–0,89) $p_{\text{trend}} = 0,008$	KK
					^f aHR 2,48 (1,32–4,66) $p_{\text{trend}} = 0,007$	RK
	Sieri et al., 2015 [72]	47.749	11,7	<i>Glykämischer Index</i>	^b aHR 1,35 (1,03–1,78) $p_{\text{trend}} = 0,031$	KRK
				<i>Glykämische Last</i>	^b aHR 1,43 (0,94–2,18) $p_{\text{trend}} = 0,153$	KRK

kursiv signifikante Erhöhung des Ergebnisses für den primären Endpunkt, *fett* signifikante Erniedrigung des Ergebnisses für den primären Endpunkt

A Adenom, **aIRR** „adjusted incidence rate ratio“/adjustiertes Inzidenzratenverhältnis, **aHR** „adjusted“ Hazard Ratio/adjustierter Risikoquotient, **EPIC** European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, **HR** Hazard Ratio/Risikoquotient, **KK** Kolonkarzinom, **KRK** Kolorektalkarzinom, **RK** Rektumkarzinom

^aDas Ergebnis basiert auf dem Vergleich der höchsten Quintile (der Einnahme) gegen die niedrigste

^bDas Ergebnis basiert auf dem Vergleich der höchsten Quartile (der Einnahme) gegen die niedrigste

^cIm Vergleich zu einem vorher definierten Durchschnittswert von 50–75 nmol 25-Hydroxy-Vitamin-D/l

^dJe 1 × Standardabweichung

^eVegetarier vs. Nichtvegetarier

^fDas Ergebnis basiert auf dem Vergleich der höchsten Tertile (der Einnahme) gegen die niedrigste

^gβ-Carotin, Vitamin C, Folsäure, Ballaststoffe

^hVitamin B12, Proteine, Cholesterol, Riboflavin, Phosphor, Kalzium, gesättigte Fettsäuren

mit folgender reduzierter Stuhltransitzeit oder die Begünstigung des Wachstums bestimmter anaerober Bakterien. Durch Darmbakterien findet ebenfalls die Fermentation bzw. der Abbau von Ballaststoffen mit resultierender Produktion bzw. Anstieg der freien Fettsäuren Azetat, Propionat und Butyrat statt. Insbesondere Butyrat steht im Fokus der Forschung, da es nicht nur Hauptenergiequelle für Kolonepithelzellen ist, sondern in diesen auch Transformationsprozesse eindämmt und damit direkt eine chemopräventive Wirkung zeigt (siehe unten).

Darmbakterien und Darmkrebs

Durch neue Sequenzierungstechniken erlebt die Erforschung des Darmmikrobioms in den letzten Jahren ein regelrecht exponentielles Wachstum. Bisherige Ergebnisse dieser Forschung zeigten, dass Menschen trotz hoher interindividueller Variation *einem* von zwei verschiedenen Darm-Enterotypen (Firmicutes oder

Bacteroidetes) angehören [38]. Diese bilden sich unabhängig von Herkunft, Alter und Geschlecht als Folge der Ernährungsgewohnheiten [39]. Allerdings ist nach wie vor unklar, wie eine „gesunde“ intestinale Bakterienkomposition definiert ist und inwiefern sich diese nachhaltig beeinflussen lässt. Nichtsdestotrotz zeigen Studien, dass bereits kurzfristige Änderungen der Diät einen signifikanten Einfluss auf die Bakterienzusammensetzung selbst haben. Dies gibt Hinweise darauf, wie mithilfe einer bestimmten Ernährungsweise eine bestimmte Darmbakterienzusammensetzung gefördert werden kann und damit langfristig eine Darmkrebsprävention möglich wäre. Im Zentrum steht dabei eine vor allem auf pflanzlichen Produkten basierende bzw. ballaststoffreiche Diät [40]. Ballaststoffe bestehen zum Großteil aus unverdaulichen Poly- und Oligosacchariden von Pflanzen- bzw. Nahrungsbestandteilen [41, 42]. Die Zusammensetzung und die Quelle der Ballaststoffe haben dabei direkten

Einfluss auf die bakterielle Komposition im Darm [43–45]. In dieser Hinsicht könnten bestimmte Bakterien mittels Ernährung gefördert oder zusätzlich aufgenommen werden (Probiotika).

Die potentiellen Mechanismen zur Verhinderung von Darmkrebs sind vielseitig, beispielsweise können Milchsäurebakterien Karzinogene wie z. B. aromatische Amine (aus prozessiertem Fleisch) und Mykotoxine aktiv binden. Eine weitere Möglichkeit stellt die Reduktion bestimmter fäkalen Karzinogene dar. Laktobazillen und Bifidobakterien als Probiotikum scheinen in der Lage zu sein, schädliche Enzyme, wie Nitroreduktase, β-Glucuronidase, Azoreduktase, 7α-Dehydroxylase und Urease, im Darm zu reduzieren [46]. Wie oben bereits erwähnt sind Darmbakterien Fermentierer unverdaulicher Nahrungsbestandteile. Dabei entstehen die kurzkettigen freien Fettsäuren Butyrat, Azetat und Propionat. Allen dreien wird eine antikanzerogene bzw. präventive Wirkung zugeschrieben, allen voran

Butyrat. Neben den aus In-vitro-Studien aufgezeigten Effekten von Butyrat auf Zellzyklus, Zelldifferenzierung und Apoptose gibt es auch Hinweise darauf, dass Butyrat, neben anderen von Bakterien produzierten organischen Säuren, den pH-Wert im Darm senkt. Dies wiederum beeinflusst das Wachstum pathogener Bakterien negativ, modifiziert schädliche Enzyme und verbessert die Aufnahme diverser Mineralien wie Kalzium, Magnesium und Eisen [47]. Eine Reduktion von butyratproduzierenden Firmicuten (vor allem *Roseburia* spp.) und Actinobakterien (wie *Bifidobacterium* spp.) ist im Gegensatz dazu das Resultat einer kohlenhydratarmen Diät [48, 49]. Eine gängige westliche Ernährungsweise, reich an tierischem Protein und Fett, hat eine Anreicherung von vor allem *Bacteroides* spp. zur Folge. Dies ist wahrscheinlich ein Resultat der diätbedingten erhöhten Gallensäuresekretion. In der Tat ist nicht nur eine fettreiche

Ernährung mit Darmkrebs assoziiert, sondern auch ein erhöhter Anteil an von Bakterien metabolisierten sekundären Gallensäuren [50–52]. Personen mit einem hohen Anteil an *Prevotella* spp. hingegen scheinen sich vor allem ballaststoffreich zu ernähren [53, 54]. Demnach sind diese Veränderung meist immer Folge der Ernährungsgewohnheiten und es sollte theoretisch möglich sein, mittels einer ausgewogenen fleischarmen und ballaststoffreichen Ernährung den positiv assoziierten Darmbakterien günstige Bedingungen zu bieten und das Darmkrebsrisiko deutlich zu senken.

Wie können sich Nahrungsmittelzusatzstoffe auf die Darmgesundheit auswirken?

Seit dem Jahr 1996 gibt es in der EU eine einheitliche Regelung hinsichtlich der Verwendung von technologischen Zusatzstoffen. Laut Bundesamt für Ver-

braucherschutz und Lebensmittelsicherheit sind 320 Zusatzstoffe zugelassen, sie alle tragen eine E-Nummer. Mit einer Verordnung aus dem Jahr 2008 wurde auch das Zulassungsverfahren vereinheitlicht. Ob und inwieweit solche Zusatzstoffe (in den erlaubten Konzentrationen) einen negativen Effekt auf die Darmgesundheit haben könnten, ist derzeit Gegenstand der Forschung. Einige mögliche Hinweise ergeben sich durch verschiedene Veröffentlichungen aus der Grundlagenforschung. Insbesondere die Forschungsgruppe um Gewirtz hat in den letzten Jahren gezeigt, wie die regelmäßig in Nahrungsmitteln genutzten Emulgatoren Polysorbat 80 (E433) und Carboxymethylcellulose (E466) das Gleichgewicht im Darm von Mäusen stören [55, 56]. Die Folgen der regelmäßigen Aufnahme der Emulgatoren waren eine Veränderung der Darmbakterien, Kolitis, metabolisches Syndrom und Adipositas, die abgeschwächt in Wildtypmäusen

Hier steht eine Anzeige.

und verstärkt in Mäusen, die anfällig für Kolitis sind, aufgetreten sind. Zu ähnlich interessanten Ergebnissen kamen Constante et al., die Eisennahrungsergänzungsmittel in einem Mausmodell für chemisch induzierte Kolitis untersuchten [57]. Hier stach insbesondere das in Nahrungsmitteln genutzte Fe(III)-Na-EDTA hervor, das eine fatale Kolitis, verglichen zu anderen Eisensubstanzen, in Mäusen zur Folge hatte. Auch unsere Forschungsgruppe kann derlei Wirkung von Eisen-EDTA und anderen EDTA-Verbindungen aus der Nahrungsmittelindustrie bestätigen [58, 59]. In suszeptiblen Mäusen, bei denen die Kolitis künstlich ausgelöst wurde und die mit einem Karzinogen behandelt wurden, entwickelte sich innerhalb kürzester Zeit eine massive Kolitis sowie Darmkrebs, beides war in der Kontrollgruppe schwächer ausgeprägt. Bedeutung haben diese Funde, da EDTA-Substanzen von der Nahrungsmittelindustrie als Lebensmittelzusatzstoffe und Nahrungsergänzungsmittel in Form von Fe(III)-Na-EDTA oder Ca-EDTA verwendet werden. Ca-EDTA wird als Antioxidationsmittel, Stabilisator und Komplexbildner genutzt, mit dem Ziel, beispielsweise eine Farb- und Geschmacksveränderung bei Lebensmitteln zu verhindern. Öle werden aus gleichem Grund an der Oxidation gehindert. In der EU trägt es als Lebensmittelzusatzstoff die Bezeichnung E385 und ist nur für emulgierte Saucen, Dosen- und Glaskonserven bestimmter Lebensmittel, Streichfette mit geringem Fettgehalt sowie gefrorene Schalentiere in einer Konzentration von 75–250 mg/kg zugelassen. Seit dem Jahr 2010 ist Fe(III)-Na-EDTA als neuartige Lebensmittelzutat in der EU zugelassen [60]. Die Höchstmenge als Nahrungsergänzungsmittel beträgt 75 mg je täglicher Verzehrmenge gemäß Herstellerempfehlung, bei Kindern 18 mg. Im Jahr davor hat die EFSA eine Stellungnahme abgegeben, dass EDTA unbedenklich ist, solange die tägliche EDTA-Exposition 1,9 mg/kgKG nicht übersteigt.

Ob und wie die Ergebnisse aus den Tierversuchen auf den Mensch übertragbar sind, werden zukünftige Studien zeigen müssen. Es zeigt sich jedoch ein weiteres Puzzleteil im großen Rätsel,

warum die westliche Diät mit einem erhöhten Darmkrebs- bzw. generellen Erkrankungsrisiko einhergeht.

Korrespondenzadresse

M. Lang, PhD

Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin 3, Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich
michaela.lang@meduniwien.ac.at

Funding. Dieses Manuskript wurde durch eine Forschungsförderung des FWF (I 1573-B19 und P 27681) unterstützt.

Funding. Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Frick und M. Lang geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

- Hackl M, Karim-Kos H (2016) Krebserkrankungen in Österreich. Statistik Austria, Wien
- Brenner H, Schrotz-King P, Holleczer B, Katalinic A, Hoffmeister M (2016) Declining bowel cancer incidence and mortality in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 113:101–106
- World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research (2007) Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, Washington DC
- Lang M, Karner-Hanusch J, Gasche C (2015) Positive Effekte von NSAR auf den Gastrointestinaltrakt. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 13(1):14–23
- Burn J, Sheth H (2016) The role of aspirin in preventing colorectal cancer. *Br Med Bull* 119:17–24
- Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE (2005) Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 294:47–55
- Cook NR, Lee IM, Zhang SM, Moorthy MV, Buring JE (2013) Alternate-day, low-dose aspirin and cancer risk: long-term observational follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med* 159:77–85
- Coyle C, Cafferty FH, Rowley S, MacKenzie M, Berkman L, Gupta S, Pramesh CS, Gilbert D, Kynaston H, Cameron D, Wilson RH, Ring A, Langley RE, Add-Aspirin investigators (2016) ADD-ASPIRIN: A phase III, double-blind, placebo controlled, randomised trial assessing the effects of aspirin on disease recurrence and survival after primary therapy in common non-metastatic solid tumours. *Contemp Clin Trials* 51:56–64
- Burn J, Mathers JC, Bishop DT (2013) Chemoprevention in Lynch syndrome. *Fam Cancer* 12:707–718
- Dulai PS, Singh S, Marquez E, Khera R, Prokop LJ, Limburg PJ, Gupta S, Murad MH (2016) Chemoprevention of colorectal cancer in individuals with previous colorectal neoplasia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 355:i6188
- Tuupanen S, Turunen M, Lehtonen R, Hallikas O, Vanharanta S, Kivioja T, Bjorklund M, Wei G, Yan J, Niittymäki I, Mecklin JP, Jarvinen H, Ristimäki A, Di-Bernardo M, East P, Carvajal-Carmona L, Houlston RS, Tomlinson I, Palin K, Ukkonen E, Karhu A, Taipale J, Aaltonen LA (2009) The common colorectal cancer predisposition SNP rs6983267 at chromosome 8q24 confers potential to enhanced Wnt signaling. *Nat Genet* 41:885–890
- Nan H, Morikawa T, Suuriniemi M, Imamura Y, Werner L, Kuchiba A, Yamauchi M, Hunter DJ, Kraft P, Giovannucci EL, Fuchs CS, Ogino S, Freedman ML, Chan AT (2013) Aspirin use, 8q24 single nucleotide polymorphism rs6983267, and colorectal cancer according to CTNNB1 alterations. *J Natl Cancer Inst* 105:1852–1861
- Drew DA, Cao Y, Chan AT (2016) Aspirin and colorectal cancer: the promise of precision chemoprevention. *Nat Rev Cancer* 16:173–186
- Lang M, Frick A (2017) Medikamentöse Prophylaxen und Ernährungsfaktoren beim kolorektalen Karzinom. *Jatros Infektiol Gastroenterol Hepatol* 3:18–20
- Nan H, Hutter CM, Lin Y, Jacobs EJ, Ulrich CM, White E, Baron JA, Berndt SI, Brenner H, Butterbach K, Caan BJ, Campbell PT, Carlson CS, Casey G, Chang-Claude J, Chanock SJ, Cotterchio M, Duggan D, Figueiredo JC, Fuchs CS, Giovannucci EL, Gong J, Haile RW, Harrison TA, Hayes RB, Hoffmeister M, Hopper JL, Hudson TJ, Jenkins MA, Jiao S, Lindor NM, Lemire M, Le Marchand L, Newcomb PA, Ogino S, Pflugeisen BM, Potter JD, Qu C, Rosse SA, Rudolph A, Schoen RE, Schumacher FR, Seminara D, Slattery ML, Thibodeau SN, Thomas F, Thornquist M, Warnick GS, Zanke BW, Gauderman WJ, Peters U, Hsu L, Chan AT, CCRF, GECCO (2015) Association of aspirin and NSAID use with risk of colorectal cancer according to genetic variants. *JAMA* 313:1133–1142
- Liao X, Morikawa T, Lochhead P, Imamura Y, Kuchiba A, Yamauchi M, Nishihara R, Meyerhardt JA, Fuchs CS, Ogino S (2012) Prognostic role of PIK3CA mutation in colorectal cancer: cohort study and literature review. *Clin Cancer Res* 18:2257–2268
- Reimers MS, Bastiaannet E, Langley RE, van Eijk R, van Vlierberghe RL, Lemmens VE, van Herk-Sukel MP, van Wezel T, Fodde R, Kuppen PJ, Morreau H, van de Velde CJ, Liefers GJ (2014) Expression of HLA class I antigen, aspirin use, and survival after a diagnosis of colon cancer. *Jama Intern Med* 174:732–739

18. Gray RT, Cantwell MM, Coleman HG, Loughrey MB, Bankhead P, McQuaid S, O'Neill RF, Arthur K, Bingham V, McGready C, Gavin AT, Cardwell CR, Johnston BT, James JA, Hamilton PW, Salto-Tellez M, Murray LJ (2017) Evaluation of PTGS2 expression, PIK3CA mutation, aspirin use and colon cancer survival in a population-based cohort study. *Clin Transl Gastroenterol* 8:e91
19. Kothari N, Kim R, Jorissen RN, Desai J, Tie J, Wong HL, Faragher I, Jones I, Day FL, Li S, Sakthinandeswaren A, Palmieri M, Lipton L, Schell M, Teer JK, Shibata D, Yeatman T, Sieber OM, Gibbs P, Tran B (2015) Impact of regular aspirin use on overall and cancer-specific survival in patients with colorectal cancer harboring a PIK3CA mutation. *Acta Oncol* 54:487–492
20. Nishihara R, Lochhead P, Kuchiba A, Jung S, Yamauchi M, Liao X, Imamura Y, Qian ZR, Morikawa T, Wang M, Spiegelman D, Cho E, Giovannucci E, Fuchs CS, Chan AT, Ogino S (2013) Aspirin use and risk of colorectal cancer according to BRAF mutation status. *JAMA* 309:2563–2571
21. Frouws MA, Reimers MS, Swets M, Bastiaannet E, Prinse B, van Eijk R, Lemmens VE, van Herk-Sukel MP, van Wezel T, Kuppen PJ, Morreau H, van de Velde CJ, Liefers GJ (2017) The influence of BRAF and KRAS mutation status on the association between aspirin use and survival after colon cancer diagnosis. *PLoS ONE* 12:e170775
22. Lang M, Gasche C (2015) Chemoprevention of colorectal cancer. *Dig Dis* 33:58–67
23. Gasche C, Möslin G, Vasen HF, Lubinski J, Karner-Hanusch J, Niv Y (2013) MESA-CAPP: mesalazine for colorectal cancer prevention program in lynch syndrome. <http://www.transcanfp7.eu/index.php/abstract/mesacapp.html>. Zugegriffen: 04.12.2017
24. Burn J, Bishop DT, Mecklin JP, Macrae F, Moslein G, Olschwang S, Bisgaard ML, Ramesar R, Eccles D, Maher ER, Bertario L, Jarvinen HJ, Lindblom A, Evans DG, Lubinski J, Morrison PJ, Ho JW, Vasen HF, Side L, Thomas HJ, Scott RJ, Dunlop M, Barker G, Elliott F, Jass JR, Fodde R, Lynch HT, Mathers JC, Investigators C (2008) Effect of aspirin or resistant starch on colorectal neoplasia in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 359:2567–2578
25. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S, Eccles D, Evans DG, Maher ER, Bertario L, Bisgaard ML, Dunlop MG, Ho JW, Hodgson SV, Lindblom A, Lubinski J, Morrison PJ, Murday V, Ramesar R, Side L, Scott RJ, Thomas HJ, Vasen HF, Barker G, Crawford G, Elliott F, Movahedi M, Pylvanainen K, Wijnen J, Fodde R, Lynch H, Bishop DT, Burn J, Investigators CAPP (2011) Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 378:2081–2087
26. Mathers JC, Movahedi M, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S, Eccles D, Evans DG, Maher ER, Bertario L, Bisgaard ML, Dunlop MG, Ho JW, Hodgson SV, Lindblom A, Lubinski J, Morrison PJ, Murday V, Ramesar R, Side L, Scott RJ, Thomas HJ, Vasen HF, Barker G, Crawford G, Elliott F, Movahedi M, Pylvanainen K, Wijnen J, Fodde R, Lynch H, Bishop DT, Burn J, Investigators CAPP (2012) Long-term effect of resistant starch on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 13:1242–1249
27. Ait Ouakrim D, Dashti SG, Chau R, Buchanan DD, Clendenning M, Rosty C, Winship IM, Young JP, Giles GG, Leggett B, Macrae FA, Ahnen DJ, Casey G, Gallinger S, Haile RW, Le Marchand L, Thibodeau SN, Lindor NM, Newcomb PA, Potter JD, Baron JA, Hopper JL, Jenkins MA, Win AK (2015) Aspirin, ibuprofen, and the risk of colorectal cancer in lynch syndrome. *J Natl Cancer Inst* 107(9):djv170. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv170>
28. Movahedi M, Bishop DT, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S, Eccles D, Evans DG, Maher ER, Bertario L, Bisgaard ML, Dunlop MG, Ho JW, Hodgson SV, Lindblom A, Lubinski J, Morrison PJ, Murday V, Ramesar RS, Side L, Scott RJ, Thomas HJ, Vasen HF, Burn J, Mathers JC (2015) Obesity, aspirin, and risk of colorectal cancer in carriers of hereditary colorectal cancer: a prospective investigation in the CAPP2 study. *J Clin Oncol* 33:3591–3597
29. Kune GA, Bannerman S, Watson LF (1992) Attributable risk for diet, alcohol, and family history in the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Nutr Cancer* 18:231–235
30. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghisassi FE, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Mattock H, Straif K, International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group (2015) Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol* 16:1599–1600
31. Carr PR, Walter V, Brenner H, Hoffmeister M (2016) Meat subtypes and their association with colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 138:293–302
32. Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, Clavel F, Boutron-Ruault MC, Kesse E, Boeing H, Bergmann MM, Nieters A, Linseisen J, Trichopoulos A, Trichopoulos D, Tountas Y, Berrino F, Palli D, Panico S, Tumino R, Vineis P, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Engeset D, Lund E, Skeie G, Ardanaz E, Gonzalez C, Navarro C, Quirós JR, Sanchez MJ, Berglund G, Mattisson I, Hallmans G, Palmqvist R, Day NE, Khaw KT, Key TJ, San Joaquin M, Hemon B, Saracci R, Kaaks R, Riboli E (2005) Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst* 97:906–916
33. Ma Y, Yang Y, Wang F, Zhang P, Shi C, Zou Y, Qin H (2013) Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS ONE* 8:e53916
34. Murphy N, Norat T, Ferrari P, Jenab M, Bueno-de-Mesquita B, Skeie G, Olsen A, Tjønneland A, Dahm CC, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Nailler L, Kaaks R, Teucher B, Boeing H, Bergmann MM, Trichopoulos A, Lagiou P, Trichopoulos D, Palli D, Pala V, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, Dik VK, Weiderpass E, Lund E, Garcia JR, Zamora-Ros R, Perez MJ, Dorronsoro M, Navarro C, Ardanaz E, Manjer J, Almquist M, Johansson I, Palmqvist R, Khaw KT, Wareham N, Key TJ, Crowe FL, Fedirko V, Gunter MJ, Riboli E (2013) Consumption of dairy products and colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *PLoS ONE* 8:e72715
35. Dik VK, Murphy N, Siersema PD, Fedirko V, Jenab M, Kong SY, Hansen CP, Overvad K, Tjønneland A, Olsen A, Dossus L, Racine A, Bastide N, Li K, Kuhn T, Boeing H, Aleksandrova K, Trichopoulos A, Trichopoulos D, Barbitsioti A, Palli D, Contiero P, Vineis P, Tumino R, Panico S, Peeters PH, Weiderpass E, Skeie G, Hjartaker A, Amiano P, Sanchez MJ, Fonseca-Nunes A, Barricarte A, Chirlaque MD, Redondo ML, Jirstrom K, Manjer J, Nilsson LM, Wennberg M, Bradbury KE, Khaw KT, Wareham N, Cross AJ, Riboli E, Bueno-de-Mesquita HB (2014) Prediagnostic intake of dairy products and dietary calcium and colorectal cancer survival – results from the EPIC cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 23:1813–1823
36. Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, Clavel-Chapelon F, Kesse E, Nieters A, Boeing H, Tjønneland A, Overvad K, Martinez C, Dorronsoro M, Gonzalez CA, Key TJ, Trichopoulou A, Naska A, Vineis P, Tumino R, Krogh V, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Berglund G, Hallmans G, Lund E, Skeie G, Kaaks R, Riboli E, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (2003) Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet* 361:1496–1501
37. Aune D, Chan DS, Lau R, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, Norat T (2011) Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 343:d6617
38. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA (2005) Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 308:1635–1638
39. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Dore J, Meta HITC, Antolin M, Artiguenave F, Blottiere HM, Almeida M, Brechot C, Cara C, Chervaux C, Cultrone A, Delorme C, Denariac G, Dervyn R, Foerster KU, Friss C, van de Gucht M, Guédon E, Haimet F, Huber W, van Hylckama-Vlieg J, Jamet A, Juste C, Kaci G, Knol J, Lakhadri O, Layec S, Le Roux C, Maguin E, Merieux A, Melo Minardi R, M'Rini K, Muller J, Oozeer R, Parkhill J, Renault P, Rescigno M, Sanchez N, Sunagawa S, Torrejon A, Turner K, Vandemeulebrouck G, Varela E, Winogradsky Y, Zeller G, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P (2011) Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 473:174–180
40. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, Ling AV, Devlin AS, Varma Y, Fischbach MA, Biddinger SB, Dutton RJ, Turnbaugh PJ (2014) Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 505:559–563
41. Lattimer JM, Haub MD (2010) Effects of dietary fiber and its components on metabolic health. *Nutrients* 2:1266–1289
42. Turner ND, Lupton JR (2011) Dietary fiber. *Adv Nutr* 2:151–152
43. Gibson GR, Beatty ER, Wang X, Cummings JH (1995) Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. *Gastroenterology* 108:975–982
44. Bosscher D, Breyneert A, Pieters L, Hermans N (2009) Food-based strategies to modulate the composition of the intestinal microbiota and their associated health effects. *J Physiol Pharmacol* 60(Suppl 6):5–11
45. Chong ES (2014) A potential role of probiotics in colorectal cancer prevention: review of possible mechanisms of action. *World J Microbiol Biotechnol* 30:351–374
46. Kumar M, Kumar A, Nagpal R, Mohania D, Behare P, Verma V, Kumar P, Poddar D, Aggarwal PK, Henry CJ, Jain S, Yadav H (2010) Cancer-preventing attributes of probiotics: an update. *Int J Food Sci Nutr* 61:473–496

47. Servin AL (2004) Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens. *Fems Microbiol Rev* 28:405–440
48. Walker AW, Ince J, Duncan SH, Webster LM, Holtrop G, Ze X, Brown D, Stares MD, Scott P, Bergerat A, Louis P, McIntosh F, Johnstone AM, Lobley GE, Parkhill J, Flint HJ (2011) Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *Isme J* 5:220–230
49. Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G, Johnstone AM, Flint HJ, Lobley GE (2007) Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol* 73:1073–1078
50. Barrasa JI, Olmo N, Lizarbe MA, Turnay J (2013) Bile acids in the colon, from healthy to cytotoxic molecules. *Toxicol In Vitro* 27:964–977
51. Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, Dvorak K (2009) Bile acids as endogenous etiologic agents in gastrointestinal cancer. *World J Gastroenterol* 15:3329–3340
52. Ou J, DeLany JP, Zhang M, Sharma S, O'Keefe SJ (2012) Association between low colonic short-chain fatty acids and high bile acids in high colon cancer risk populations. *Nutr Cancer* 64:34–40
53. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD (2011) Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 334:105–108
54. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, Pieraccini G, Lionetti P (2010) Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:14691–14696
55. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S, Ley RE, Gewirtz AT (2015) Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature* 519:92–96
56. Chassaing B, Van de Wiele T, De Bodt J, Marzorati M, Gewirtz AT (2017) Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut* 66:1414–1427
57. Constante M, Frago G, Lupien-Meilleur J, Calve A, Santos MM (2017) Iron supplements modulate colon microbiota composition and potentiate the protective effects of probiotics in dextran sodium sulfate-induced colitis. *Inflamm Bowel Dis* 23:753–766
58. Evstatiev R, Austerlitz T, Khare V, Jimenez K, Klimesch S, Lang M, Krnjic A, Gasche C (2015) Iron (III)-sodium-EDTA as used for food fortification aggravates intestinal inflammation and drives tumorigenesis in mouse models of colitis-associated cancer. *Gastroenterology* 148:188
59. Evstatiev R, Cervenka A, Lang M, Frick A, Gmainer C, Krnjic A, Khare V, Gasche C (2017) Edta compounds, as used in food additives, aggravate intestinal inflammation and drive tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer. *Gastroenterology* 152:735
60. Europäisches Parlaments, Europäischer Rates (2010) Beschluss der Kommission vom 14. Juni 2010 zur Genehmigung des Inverkehrbringens von Eisen(III)-Natrium-EDTA als neuartige Lebensmittelzutat gemäß der Verordnung (EG) Nr. 258/97. Europäisches Parlament und Europäischer Rat, Brüssel
61. Chau R, Dashti SG, Ait Ouakrim D, Buchanan DD, Clendenning M, Rosty C, Winship JM, Young JP, Giles GG, Macrae FA, Boussioutas A, Parry S, Figueiredo JC, Levine AJ, Ahnen DJ, Casey G, Haile RW, Gallinger S, Le Marchand L, Thibodeau SN, Lindor NM, Newcomb PA, Potter JD, Baron JA, Hopper JL, Jenkins MA, Win AK (2016) Multivitamin, calcium and folic acid supplements and the risk of colorectal cancer in Lynch syndrome. *Int J Epidemiol* 45:940–953
62. Diergaarde B, Braam H, Vasen HF, Nagengast FM, van Muijen GN, Kok FJ, Kampman E (2007) Environmental factors and colorectal tumor risk in individuals with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5:736–742
63. Murphy N, Norat T, Ferrari P, Jenab M, Bueno-de-Mesquita B, Skeie G, Dahm CC, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Racine A, Kaaks R, Teucher B, Boeing H, Bergmann MM, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Lagiou P, Palli D, Pala V, Panico S, Tumino R, Vineis P, Siersema P, van Duynhoven F, Peeters PH, Hjartaker A, Engeset D, Gonzalez CA, Sanchez MJ, Dorronsoro M, Navarro C, Ardanaz E, Quiros JR, Sonestedt E, Ericson U, Nilsson L, Palmqvist R, Khaw KT, Wareham N, Key TJ, Crowe FL, Fedirko V, Wark PA, Chuang SC, Riboli E (2012) Dietary fibre intake and risks of cancers of the colon and rectum in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *PLoS ONE* 7:e39361
64. Van Duynhoven FJ, Bueno-De-Mesquita HB, Ferrari P, Jenab M, Boshuizen HC, Ros MM, Casagrande C, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Thorlacius-Ussing O, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Morois S, Kaaks R, Linseisen J, Boeing H, Nothlings U, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Misirli G, Palli D, Sieri S, Panico S, Tumino R, Vineis P, Peeters PH, van Gils CH, Ocke MC, Lund E, Engeset D, Skeie G, Suarez LR, Gonzalez CA, Sanchez MJ, Dorronsoro M, Navarro C, Barricarte A, Berglund G, Manjer J, Hallmans G, Palmqvist R, Bingham SA, Khaw KT, Key TJ, Allen NE, Boffetta P, Slimani N, Rinaldi S, Gallo V, Norat T, Riboli E (2009) Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 89:1441–1452
65. Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, van Duynhoven FJ, Norat T, Pischon T, Jansen EH, Slimani N, Byrnes G, Rinaldi S, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Morois S, Kaaks R, Linseisen J, Boeing H, Bergmann MM, Trichopoulou A, Misirli G, Trichopoulos D, Berrino F, Vineis P, Panico S, Palli D, Tumino R, Ros MM, van Gils CH, Peeters PH, Brustad M, Lund E, Tormo MJ, Ardanaz E, Rodriguez L, Sanchez MJ, Dorronsoro M, Gonzalez CA, Hallmans G, Palmqvist R, Roddam A, Key TJ, Khaw KT, Autier P, Hainaut P, Riboli E (2010) Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ* 340:b5500
66. Moskal A, Freisling H, Byrnes G, Assi N, Fahey MT, Jenab M, Ferrari P, Tjønneland A, Petersen KE, Dahm CC, Hansen CP, Affret A, Boutron-Ruault MC, Cadeau C, Kuhn T, Katzke V, Iqbal K, Boeing H, Trichopoulou A, Bamia C, Naska A, Masala G, de Magistris MS, Sieri S, Tumino R, Sacerdote C, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita BH, Engeset D, Licaj I, Skeie G, Ardanaz E, Buckland G, Castano JM, Quiros JR, Amiano P, Molina-Portillo E, Winkvist A, Myte R, Ericson U, Sonestedt E, Perez-Cornago A, Wareham N, Khaw KT, Huybrechts I, Tsalidis KK, Ward H, Gunter MJ, Slimani N (2016) Main nutrient patterns and colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Br J Cancer* 115:1430–1440
67. Zamora-Ros R, Barupal DK, Rothwell JA, Jenab M, Fedirko V, Romieu I, Aleksandrova K, Overvad K, Kyro C, Tjønneland A, Affret A, His M, Boutron-Ruault MC, Katzke V, Kuhn T, Boeing H, Trichopoulou A, Naska A, Kritikou M, Saieva C, Agnoli C, Santucci de Magistris M, Tumino R, Fasanelli F, Weiderpass E, Skeie G, Merino S, Jakszyn P, Sanchez MJ, Dorronsoro M, Navarro C, Ardanaz E, Sonestedt E, Ericson U, Nilsson ML, Boden S, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Perez-Cornago A, Wareham NJ, Khaw KT, Freisling H, Cross AJ, Riboli E, Scalbert A (2017) Dietary flavonoid intake and colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Int J Cancer* 140:1836–1844
68. Li K, Kaaks R, Linseisen J, Rohrmann S (2011) Dietary calcium and magnesium intake in relation to cancer incidence and mortality in a German prospective cohort (EPIC-Heidelberg). *Cancer Causes Control* 22:1375–1382
69. Loh YH, Jakszyn P, Luben RN, Mulligan AA, Mitrou PN, Khaw KT (2011) N-Nitroso compounds and cancer incidence: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk Study. *Am J Clin Nutr* 93:1053–1061
70. Key TJ, Appleby PN, Spencer EA, Travis RC, Roddam AW, Allen NE (2009) Cancer incidence in vegetarians: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Oxford). *Am J Clin Nutr* 89:1620S–1626S
71. Vece MM, Agnoli C, Grioni S, Sieri S, Pala V, Pellegrini N, Frasca G, Tumino R, Mattiello A, Panico S, Bendinelli B, Masala G, Ricceri F, Sacerdote C, Krogh V (2015) Dietary total antioxidant capacity and colorectal cancer in the Italian EPIC cohort. *PLoS ONE* 10:e142995
72. Sieri S, Krogh V, Agnoli C, Ricceri F, Palli D, Masala G, Panico S, Mattiello A, Tumino R, Giurdanella MC, Brighenti F, Scazzina F, Vineis P, Sacerdote C (2015) Dietary glycemic index and glycemic load and risk of colorectal cancer: results from the EPIC-Italy study. *Int J Cancer* 136:2923–2931