

## Faktenblatt: Vitamin D

Oktober 2019

### Methode/ Substanz

Calcitriol hat verschiedene antiinflammatorische Wirkungen. Es hemmt die Synthese von Prostaglandinen und die Expression der COX- 2, führt zur Heraufregulation der Hydroxyprostaglandin dehydrogenase sowie zur Herabregulation des Prostaglandinrezeptors und von proinflammatorischen Zytokinen.

### Tumorprävention

Bei 1112 Patienten nach Nierentransplantation wurde die Assoziation zwischen einem saisonalem Vitamin D-Mangel und der globalen Tumorinzidenz untersucht. Niedrige Vitamin D Spiegel im ersten Quartal des Jahres (Januar-März) gingen dabei mit einem 1,4-fach erhöhten Risiko (95%CI 1.1-1.7) pro 10 nmol/l einher. Für Frauen war das Risiko auch bei erniedrigten Spiegeln im April-Juni 1,3-fach erhöht (95% CI 1.01-1.7). Für die anderen Zeiten ergaben sich keine Assoziationen. Höhere 25-(OH) D-Konzentrationen waren jedoch tendenziell mit einem erhöhten Risiko für kutane Plattenepithelkarzinome assoziiert (de Gruijl 2018)<sup>1</sup>.

### Magenkarzinom

In einer Metaanalyse mit systematischem Review fand sich keine Korrelation zwischen der Vitamin D Aufnahme bzw. dem 25- Hydroxy Vitamin D Spiegel und dem Risiko für die Entstehung eines Magenkarzinoms (Khayatadeh 2015)<sup>2</sup>.

### Prostatakarzinom

Zwei Fallkontrollstudien zeigten eine Erhöhung des Risikos für ein Prostatakarzinom bei höheren Vitamin- D- Spiegeln (Albanes 2011, Meyer 2013)<sup>3,4</sup>.

In einer Beobachtungsstudie mit 11547 Männern zeigte sich ein erniedrigtes Risiko für ein Prostatakarzinom bei Männern < 65 Jahren, die nur 1 alkoholisches Getränk pro Tag einnahmen und Vitamin D-Spiegeln < 75 nmol/l (Stanaland 2017)<sup>5</sup>.

### **Mammakarzinom**

In einer systematischen Review mit dem Einschluss von 13 Artikeln zeigte sich ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei 25-Hydroxy Vitamin D Spiegeln < 20 ng/ml (Shekarriz-Foumani 2016)<sup>6</sup>.

Eine gepoolte Analyse mit Einschluss randomisierter Studien und Fall-Kontroll-Studien zeigte bei Frauen ein erniedrigtes globales Krebsrisiko bei 25 (OH)-D-Spiegeln  $\geq$  40 ng/ml (McDonnell 2016)<sup>7</sup>.

In einer Fall-Kontroll Studie mit 1611 Patientinnen mit Mammakarzinom und 1843 gesunden Frauen zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen dem 25 (OH)-D-Spiegel und dem Brustkrebsrisiko. Auch bei Frauen, die selbst Vitamin D eingenommen hatten, war das Brustkrebsrisiko niedriger (O'Brien 2017)<sup>8</sup>.

### **Ösophaguskarzinom**

In einer systematischen Review mit dem Einschluss von 15 Artikeln zeigte sich kein Einfluss des Vitamin D Status auf das Risiko für ein Ösophaguskarzinom (Zgaga 2016)<sup>9</sup>.

### **Harnblasenkarzinom**

In einer systematischen Review mit Metaanalyse mit dem Einschluss von 14 Artikeln (n= 181514, 5267 Fälle mit Harnblasenkarzinom) zeigte sich, dass ein 25 (OH)-D-Spiegel  $\geq$ 74 nmol/L (entspricht 29,6 ng/ml) mit einem 60% verringerten Risiko für ein Harnblasenkarzinom verbunden war (Zhao 2016)<sup>10</sup>.

### **Bronchialkarzinom**

In einer Metaanalyse aus 17 Studien (n= 138858, 4368 Fälle mit Bronchialkarzinom) zeigte sich bei den höchsten 25 (OH)-D-Spiegeln ein verringertes Lungenkrebsrisiko und eine verringerte Lungenkrebsassoziierte Mortalität ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben (Feng 2017)<sup>11</sup>.

In einer Fall-Kontroll-Studie mit 298 nie rauchenden Frauen mit einem Bronchialkarzinom und 298 gesunden Probanden zeigte sich kein Einfluss des 25 (OH)- D- Spiegel auf das Risiko für ein Bronchialkarzinom (Cheng 2017)<sup>12</sup>.

In einer Fall-Kontroll-Studie mit 696 Patienten mit einem Bronchialkarzinom und 5804 gesunden Probanden zeigte sich kein Einfluss des 25 (OH)- D-Spiegel auf das Risiko für ein Bronchialkarzinom (Sun 2018)<sup>13</sup>.

Eine doppelverblindete plazebokontrollierte Studie mit 36382 postmenopausalen Frauen mit der Gabe von Vitamin D und Kalzium zeigte nach 11 Jahren keine Reduktion des Lungenkrebsrisikos (207 Fälle versus 241 Fälle im Kontrollarm) (Tao 2017)<sup>14</sup>.

In einer Metaanalyse wurden die Daten aus 16 Studien zur Assoziation zwischen Vitamin D Aufnahme und dem Lungenkrebsrisiko zusammengefasst. Der Vergleich zwischen dem höchstem und niedrigstem 25-(OH) D Spiegel zeigte keine Assoziationen. Eine hohe Vitamin D-Aufnahme war jedoch invers assoziiert (RR 0,854, 95% CI 0.741-0.984). Allerdings zeigte sich keine Dosis-Wirkungs-Beziehung (Wei 2018)<sup>15</sup>.

### **Kolorektale Tumoren**

In einer Fall-Kontroll-Studie mit 224 afroamerikanischen Patienten mit einem kolorektalen Karzinom und 440 gesunden Probanden zeigte sich eine inverse Korrelation des 25 (OH)- D-Spiegel mit dem Risiko für ein kolorektales Karzinom. Hinsichtlich des Vitamin D bindenden Proteins zeigte sich keine Korrelation (Andersen 2017)<sup>16</sup>.

In einem systematischen Review zeigte sich eine inverse Korrelation des 25 (OH)- D- Spiegel mit dem Risiko für ein kolorektales Karzinom und Diabetes mellitus Typ 2 bis zu Werten von 50-60 ng/ml. Bei höheren Werten geht diese Korrelation verloren, es besteht ein U-förmiger Verlauf der Kurve (Ekmekcioglu 2017)<sup>17</sup>.

Eine Metaanalyse aus 15 Studien zeigte bei 13 Studien eine lineare inverse Korrelation des 25 (OH)- D-Spiegel mit dem Risiko für ein kolorektales Karzinom. Zum Beispiel hat man mit einem Spiegel von 50ng/ml ein ungefähr 60% niedrigeres Risiko und mit einem Spiegel von 30 ng/ml ein ungefähr 33% niedrigeres Risiko im Vergleich zu einem Spiegel von 5ng/ml (Garland 2017)<sup>18</sup>.

### **Pankreaskarzinom**

In einer Metaanalyse zeigte sich keine Korrelation zwischen der Vitamin D Aufnahme und dem Risiko für ein Pankreaskarzinom, allerdings können höhere 25 (OH)- D-Spiegel zu einem besseren Überleben bei Pankreaskarzinom beitragen (Zhang 2017)<sup>19</sup>.

In einer Fall-Kontroll Studie (738 Patienten mit Pankreaskarzinom/738 Gesunde) zeigt sich eine nicht signifikante positive Korrelation zwischen den 25 (OH)- D-Spiegeln und dem Risiko für ein Pankreaskarzinom (van Duijnhoven 2018)<sup>20</sup>.

### **Hämatologische Malignome**

Eine Zweitanalyse des Women's Health Initiative Calcium/Vitamin D (CaD) trial, einer plazebokontrollierten Supplementationsstudie mit Kalzium und Vitamin D bei älteren Frauen (medianes Alter von 63), kam zu dem Ergebnis, dass die Frauen im Kalzium/Vitamin D Arm (n=34763) ein signifikant niedrigeres Risiko für ein hämatologisches Malignom haben. Dieses betrifft aber nicht die diesbezügliche Mortalität. Sehr robust trifft dieses Resultat auf Lymphome zu (Ammann 2017)<sup>21</sup>.

### **Kopf-Hals-Tumoren**

Bei 5.133 Patienten mit oropharyngealen Karzinomen und 5.984 Kontrollen im Genetic Associations and Mechanisms in Oncology (GAME-ON) Network wurden Spiegel von 25-OH Vitamin D und 5 Polymorphismen mit sicherer Assoziation mit dem Spiegel gemessen. Es zeigte sich keine Assoziation mit dem Risiko für ein Mundhöhlenkarzinom (OR = 0,86; 95% CI 0.68 - 1.09, p = 0,22) und Oropharynxkarzinom (OR = 1,28, 95% CI 0.72 - 2.26, p = 0,40) (Dudding 2018)<sup>22</sup>.

## **Gynäkologische Beckentumoren**

In einer Metaanalyse aus 8 Studien (2391 Patientinnen und 5798 Kontrollen) konnte keine sichere Assoziation zwischen dem Vitamin D-Mangel und der Tumorinzidenz gefunden werden (Yan 2018)<sup>23</sup>.

## **Wirksamkeit in Bezug auf den Verlauf der Tumorerkrankung**

Epidemiologische Studien zur Inzidenz von Tumorerkrankungen zeigen, dass möglicherweise nicht allein die Vitamin- D- Zufuhr oder die erreichten 25 (OH)- D- Spiegel alleine das Ergebnis bestimmen, sondern dass Polymorphismen des Vitamin- D- Rezeptors einen entscheidenden Einfluss haben. Ob dies auch für den Einfluss von Vitamin D bei bereits erkrankten Patienten gilt, wurde bisher nur in ersten Studien untersucht.

In einem systematischen Review zum Einfluss des Vitamin- D- Spiegels auf das Überleben von Tumorpatienten wurde eine positive Wirkung insbesondere für kolorektale Karzinome belegt (Pilz 2013)<sup>24</sup>.

Weitere Daten eines systematischen Reviews mit Metaanalyse von 2330 Patienten mit kolorektalem Karzinom und 4413 Patientinnen mit Mammakarzinom zeigen eine signifikante Verminderung der tumorspezifischen- und der Gesamtmortalität in der höchsten im Vergleich zu niedrigsten Quintile (HR= 0.71; 95% CI 0.55- 0.91 bzw. HR= 0.65; 95% CI 0.49- 0.86) (Maalmi 2014)<sup>25</sup>.

In der Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study wurden 25(OH)-D Werte bestimmt. 4616 Patienten erkrankten innerhalb eines Follow-ups von 28 Jahren an einem Karzinom. Die Serum 25(OH)-D Spiegel war signifikant niedriger bei Patienten, die an ihrer Erkrankung verstarben, als bei denen, die sie überlebten. Für die höchste vs. niedrigste Quintile zeigte sich eine niedrigere Gesamtkarzinommortalität (HR = 0,76, 95% CI 0.67-0.85; p < 0,0001). Höhere 25(OH)-D Spiegel korrelierten mit einer niedrigeren Mortalität bei folgenden Entitäten: Prostatakarzinom (HR = 0,74, 95% CI 0.55-1.01, p = 0,005), Nierenzellkarzinom (HR = 0,59, 95% CI 0.35-0.98, p = 0,28) und Melanom (HR = 0,39, 95% CI 0.20-0.78, p = 0,01). Bei Lungenkarzinomen war das Risiko erhöht (HR = 1,28, 95% CI 1.02-1.61, p = 0,19). Für Kopf-Hals-Tumoren, Magen-, Pankreas- und Leberkarzinome zeigte sich

eine Tendenz, aber keine statistische Signifikanz für ein besseres Überleben. (Weinstein 2018)<sup>26</sup>.

### **Mammakarzinom**

In einer Metaanalyse (6 Studien, 5984 Patienten) zeigte sich eine inverse lineare Korrelation ab einer 25 (OH)- D- Schwelle von 23,3 nmol/l zwischen einem Anstieg von 10 nmol/l, 20 nmol/l und 25 nmol/l und einem Absenken der brutkrebsspezifischen Mortalität von 6%, 12% und 14% (Hu 2017)<sup>27</sup>.

In einer Fall-Kontroll Studie (4505 Patienten/1666 Gesunde) zeigte sich nach einer Auswertung nach 96 Monaten ein besseres Gesamtüberleben von Frauen in der höchsten Tertile des initial bestimmten 25- OH- D Spiegels im Vergleich zur niedrigsten (hazard ratio [HR], 0.72; 95% CI, 0.54-0.98). Bei den prämenopausalen Patientinnen war der Unterschied am größten. Die niedrigsten initialen 25- OH- D Spiegel hatten Frauen mit fortgeschrittenen Tumoren und prämenopausale Frauen mit einem Triple-negativen Mammakarzinom (Yao 2017)<sup>28</sup>.

Eine Metaanalyse aus 6 Studien zum Einfluss des Vitamin D Spiegels auf die Prognose bei Mammakarzinom mit dem Einschluss von 5984 Patientinnen zeigte eine HR beim Vergleich der niedrigsten zur höchsten Kategorie von 0,67 (95% CI 0.56-0.79,  $p < 0,001$ ). Bei Werten  $\leq 23,3$  nmol/L vermindert sich das Sterberisiko bei einer Zunahme um 10 nmol/L, 20 nmol/L bzw. 25 nmol/L um 6%, 12% bzw. 14% (Hu 2018)<sup>29</sup>.

### **Prostatakarzinom**

In einem systematischen Review wurden randomisierte doppelblind plazebo-kontrollierte Studien mit Nahrungsergänzungsmitteln bei Patienten mit Prostatakarzinom untersucht. Acht RCTs wurden eingeschlossen. Die untersuchten Supplemente beinhalteten Isoflavone, Selen, Vitamin D, Kombinationen aus Antioxidantien mit Carotinoiden, Lycopin, Spurenelementen, Phytoöstrogenen und Vitaminen sowie Coenzym Q10 und ACC. Fünf RCTs zeigten keinen signifikanten Effekt im Vergleich zu Placebo, zwei berichten eine signifikante Verminderung des PSA- Spiegels durch eine Kombination von Antioxidantien, Isoflavonen, Lycopin, Spurenelementen und pflanzlichen Östrogenen sowie Vitaminen. Eine RCT zeigt keinen Unterschied in den PSA- Spiegel (Posadzki 2013)<sup>30</sup>.

In einer doppelblind randomisierten Studie erhielten Patienten vor radikaler Prostatektomie Vitamin D3 in unterschiedlichen Dosierungen (400, 10.000 oder 40.000 IU/d). Es zeigte sich kein Einfluss auf Ki67. In den höheren Vitamin- D-Dosierungen waren die PSA- Spiegel niedriger (Wagner 2013)<sup>31</sup>.

Bei Patienten mit Prostatakarzinom unter Active Surveillance zeigte sich kein Einfluss des Vitamin- D- Spiegels auf die PSA- Verdopplungszeit (Gilbert 2012)<sup>32</sup>.

In einer weiteren randomisierten Studie wurde Docetaxel mit hochdosiertem Calcitriol gegen Docetaxel mit Prednison getestet. Die Studie wurde wegen einer höheren Mortalität im experimentellen Arm abgebrochen (Scher 2011)<sup>33</sup>. Die beiden Docetaxel-Regime unterschieden sich jedoch, da im Calcitriol- Arm wöchentliches Docetaxel und im Prednison- Arm dreiwöchentliches Docetaxel eingesetzt wurde.

Eine randomisierte kontrollierte Studie verglich Dexamethason alleine mit Dexamethason und Calcitriol. Hier ergab sich kein Vorteil (Trump 2006)<sup>34</sup>.

In einer Fall- Kontroll- Studie (1760 gesunde Männer, 190 Männer mit PC) war ein erniedrigter 25 (OH)- D- Spiegel von < 30 ng/ ml mit einer höheren histologischen Aggressivität von Prostatakarzinomen verbunden. Der Serum 25 (OH)- D- Spiegel könnte diesbezüglich als nützlicher Biomarker eingesetzt werden (Nyame 2016)<sup>35</sup>.

In einer Fall- Kontroll- Auswertung der Alpha- Tocopherol, Beta- Carotene Cancer Prevention (ATBC)- Studie mit einem Follow- up von 23 Jahren zeigte sich, dass ein prätherapeutisch höherer 25 (OH)- D- Spiegel mit einem besseren PC- spezifischen Überleben verbunden war (Mondul 2016)<sup>36</sup>.

### **Bronchialkarzinom**

Eine Metaanalyse aus 8 Studien (n=2166 mit einem BC) zeigte, dass bei 7 Studien eine Korrelation zwischen niedrigen 25 (OH)- D- Spiegeln und einem schlechteren Überleben von Patienten mit Bronchialkarzinomen besteht (Huang 2017)<sup>37</sup>.

## **Kolorektales Karzinom**

Höhere 25 (OH)- D- Spiegel korrelierten mit einer niedrigeren tumorspezifischen Mortalität und Gesamtmortalität (Fedirko 2012, Zgaga 2014)<sup>38,39</sup>.

Eine Metaanalyse zeigte, dass höhere 25 (OH)- D- Spiegel mit einer niedrigeren tumorspezifischen Mortalität assoziiert sind. Der Vergleich der höchsten zu niedrigsten Quintile ergibt eine OR von 0,63,  $p < 0,0001$  (Mohr 2014)<sup>40</sup>.

In einer prospektiven Kohortenstudie mit 2910 Patienten, die von 2003 bis 2010 behandelt wurden, zeigte sich nach einem medianen Follow up von 4,8 Jahren eine inverse Korrelation zwischen dem initialen 25 (OH)- D- Spiegel und dem Gesamtüberleben (HR: 1.78 (1.39-2.27)), dem CRC-spezifischen Überleben (HR: 1.65 (1.24-2.21)), dem rezidivfreien Überleben (HR: 1.32 (1.03-1.71)) und dem krankheitsspezifischem Überleben (HR: 1.48 (1.18-1.85)) bezogen auf die niedrigste (<11.83 nmol/l) und die höchste Quintile (>45.20 nmol/l) (Maalmi 2017)<sup>41</sup>.

In einer Metaanalyse wurden 11 Studien mit 7718 Patienten mit kolorektalen Karzinomen zusammengefasst, die die Beziehung zwischen dem Überleben und dem 25(OH)D Spiegel beschrieben. Beim Vergleich der höchsten zur niedrigsten Kategorie wurde eine HR von 0,68 (95% CI 0.55 - 0.85) und 0,67 (95% CI 0.57 – 0.78) für das Gesamt- und das KRK-spezifische Überleben errechnet. Die Assoziation war bei Studien aus Europa mit größeren Patientenzahlen und bei Einschluss von Patienten im Stadium IV höher (Maalmi 2018)<sup>42</sup>.

## **Hämatologische Malignome**

Eine sekundäre Analyse von Daten der Teilnahme der RICOVER- 60 Studie bei älteren Patienten mit aggressiven B- Zell- Lymphomen zeigte, dass Patienten, die mit Rituximab behandelt wurden, bei Vitamin D Mangel ( $\leq 8$  ng/ ml) ein geringeres 3-Jahres ereignisfreies- (59% vs. 79%) und Gesamtüberleben (70% vs. 82%) hatten. Die Vitamin D Gabe scheint die Rituximab- vermittelte zelluläre Zytotoxizität zu erhöhen (Bittenbring 2014)<sup>43</sup>.

In einer monozentrischen Auswertung von 398 Patienten war bei einem Vitamin D Mangel  $< 20$  ng/ml vor allogener Transplantation (n=347) bei hämatologischen



Erkrankungen eine signifikant höhere Rückfallrate bei myeloischen Malignomen, aber nicht bei lymphatischen Malignomen zu verzeichnen (Radujkovic 2017)<sup>44</sup>.

Eine prospektive Kohortenstudie von 642 Patienten mit einem folliculären Lymphom erbrachte nach einem Follow up von 59 Monaten ein geringes ereignisfreies Überleben nach 12 Monaten (EFS12, odds ratio (OR)=2.05; 95% confidence interval (CI) 1.18-3.54), ein geringeres Gesamtüberleben (OS, hazards ratio (HR)=2.35; 95%CI 1.37-4.02) und ein geringeres lymphomspezifisches Überleben (LSS, HR=2.97; 95% CI 1.52-5.80) mit 25 (OH)- D- Spiegel  $< 20$  ng/ml (Tracy 2017)<sup>45</sup>.

In einer Studie mit Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL (n=155) und Vitamin D Supplementation von 25000 IU wöchentlich bis zum Therapieende (n=116) zeigte sich ein besseres ereignisfreies Überleben mit höheren Vitamin D Spiegel im Vergleich zum Vitamin D Defizit, wenn eine Therapie mit Rituximab erfolgte (Hohaus 2018)<sup>46</sup>.

### **Malignes Melanom**

Patienten mit einem metastasierten Melanom mit einem initialen 25 (OH)- D- Spiegel  $< 20$  ng/ml oder keinem Anstieg unter der Therapie diesbezüglich hatten eine signifikant schlechtere Prognose (HR 4.68, 95% CI 1.05-20.88) im Vergleich zu Patienten mit einem initialen 25 (OH)- D- Spiegel  $> 20$  ng/ml oder einem Anstieg diesbezüglich unter der Therapie (Timerman 2017)<sup>47</sup>.

### **Kopf-Hals-Tumoren**

In einer prospektiven Kohortenstudie wurden 434 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren mittels Ernährungsfragebogen befragt und die Supplementierungen erfasst. Es zeigte sich eine inverse Assoziation zwischen der Vitamin D Aufnahme und der Rezidivrate (Q4 vs. Q1 HR 0,47, 95% CI: 0.20-1.10,  $p= 0,048$ ). Keine Assoziation fand sich bei getrennter Berechnung der Aufnahme mit der Ernährung oder der Supplementierung mit der Gesamt- oder tumorspezifischen Mortalität (Yokosawa 2018)<sup>48</sup>.

## **Wirksamkeit als supportive Therapie**

### **Muskuloskelettale Beschwerden unter Aromataseinhibitoren**

In einer randomisierten doppelblind placebo- kontrollierten Studie erhielten Patientinnen mit muskuloskelettalen Beschwerden unter Aromataseinhibitoren in

Anpassung an den 25 (OH)- D- Spiegel hochdosiertes Vitamin D3 oder Placebo. Es kam zu einer signifikanten Verbesserung der Beschwerden. Die Knochendichte am Femurhals nahm in der Placebogruppe ab, nicht in der Verumgruppe (Rastelli 2011)<sup>49</sup>.

82 Patientinnen mit Brustkrebs unter laufender Therapie mit Letrozol erhielten für 3 Monate Vitamin D und Kalzium (2000IU/ 1000mg und 4000IU/ 1000mg). Der Kalzium und Vitamin- D- Status (25 (OH) D) stieg an und die Letrozol- bedingten Gelenkbeschwerden konnten gebessert werden (Arul Vijaya Vani 2016)<sup>50</sup>.

In einer doppelt verblindeten randomisierten Studie bei Frauen mit postmenopausalen Mammakarzinomen und Letrozol wurde 600 IU (n= 56) gegen 4000 IU (n= 57) Vitamin D3 täglich oral für 6 Monate getestet. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich muskulo-skelettaler Beschwerden. Allerdings hatten alle eingeschlossenen Frauen einen 25 (OH)- D- Wert von  $\geq 30$  und  $< 50$  ng/ ml, der für die Knochengesundheit empfohlen wird (Shapiro AC 2016)<sup>51</sup>.

In einer randomisierten Studie mit je 80 Frauen mit Mammakarzinom und Letrozolgabe sowie einem 25 (OH)- D- Wert von  $< 40$  ng/ml gab man 30000 IU Vitamin D3 wöchentlich versus Placebo. Nach 24 Wochen ist der 25 (OH)- D- Wert im Supplementationsarm auf 57 ng/ml angestiegen, im Placeboarm nur auf 31 ng/ml. In der Beurteilung muskuloskelettaler Schmerzen (VAS, disability from joint pain HAQ-II und Unterbrechungen der Letrozoleinnahme) zeigte sich nach 24 Wochen bei 51% im Placeboarm und 37% im Supplementationsarm ein Ereignis ( $p=0,069$ ) (Khan 2017)<sup>52</sup>.

### Lebensqualität

Ein systematisches Review von 15 Artikeln (1950- 2014) zur Vitamin D Supplementation (in sehr unterschiedlichen Dosierungen) zeigte, dass es nur eine moderate Evidenz zur Lebensqualitätsverbesserung durch eine kurzzeitige Vitamin D Einnahme gibt, zur Langzeitsupplementation liegen keine ausreichenden Daten vor (Hoffmann 2015)<sup>53</sup>.

Eine schwedische Arbeitsgruppe supplementierte bei 100 Patienten in der onkologischen Palliativbetreuung Vitamin D und konnte eine deutliche Verbesserung

der Lebensqualität mit weniger Schmerzen und geringerem Opioid- Bedarf erreichen (Björkhem- Bergman 2016)<sup>54</sup>.

### **Interaktionen**

Calcitriol und verschiedene Chemotherapeutika wirken synergistisch.

### **Nebenwirkungen**

Zu den Nebenwirkungen einer Überdosis von Vitamin D gehören Schwäche, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Durst, Übelkeit und Erbrechen, Appetitmangel. Es kann zu einem Anstieg des Kalziums im Blut und Herzrhythmusstörungen kommen.

### **Kontraindikationen**

Bei zu hohen Kalziumspiegeln kann Vitamin D zu einem weiteren Anstieg beitragen und sollte nicht gegeben werden.

### **Fazit:**

Grundsätzlich ist allen Menschen, nicht nur Tumorpatienten, eine gesunde an essentiellen Mikronährstoffen gehaltvolle Ernährung zu empfehlen. Aus wissenschaftlicher Sicht ist vor der Supplementation von Mikronährstoffen eine Laborbestimmung empfehlenswert.

Hinsichtlich einer krebopräventiven Wirkung von Vitamin D sind die Daten weiterhin inkonsistent, ein gemessener Vitamin D Mangel sollte aber ausgeglichen werden. Bezogen auf den Verlauf einer Tumorerkrankung zeigt sich ein positiver Einfluss eines höheren Blutspiegels von 25- OH- D auf die Prognose bei kolorektalen Tumoren, Mammakarzinomen, aggressiven B- Zell- Lymphomen, Prostatakarzinomen, Bronchialkarzinomen und metastasierten malignen Melanomen.

Brustkrebs- Patientinnen mit muskuloskelettalen Beschwerden unter Aromataseinhibitoren können von einer Vitamin D Supplementation profitieren, wenn ein diesbezüglicher Mangel mit 25- OH- D- Werten < 30 ng/ ml vorliegt. In der Palliativmedizin führte die Vitamin D Supplementation zu einer verbesserten Lebensqualität mit weniger Schmerzen und Opioid- Bedarf.

Weitere Untersuchungen zu genetischen Polymorphismen für VDBP (Vitamin- D-bindendes Protein) und VDR (Vitamin- D- Rezeptor) müssen abgewartet werden.

Nach Bestimmung des Vitamin- D- Status sollte ein Vitamin- D- Mangel insbesondere bei den oben genannten Tumorentitäten behoben werden, wobei optimale Plasmaspiegel (25- OH- D) von 40- 60 ng/ ml bzw. 100-150 nmol/ l empfohlen sind.

## Literatur

1. de Gruijl FR, Wolterbeek R, Pavel S, de Fijter JW, Hamdy NAT, Bouwes Bavinck JN. Low wintertime pre-diagnostic vitamin D status is associated with an increased risk of internal malignancies in kidney transplant recipients. *Photochemical & photobiological sciences: Official journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology*. Dec 5 2018;17(12):1946-1955.
2. Khayatzadeh S, Feizi A, Saneei P, Esmailzadeh A. Vitamin D intake, serum Vitamin D levels, and risk of gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. Aug 2015;20(8):790-796.
3. Albanes D, Mondul AM, Yu K, et al. Serum 25-hydroxy vitamin D and prostate cancer risk in a large nested case-control study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. Sep 2011;20(9):1850-1860.
4. Meyer HE, Robsahm TE, Bjorge T, Brustad M, Blomhoff R. Vitamin D, season, and risk of prostate cancer: a nested case-control study within Norwegian health studies. *The American journal of clinical nutrition*. Jan 2013;97(1):147-154.
5. Stanaland M, Jiroutek MR, Holland MA. Study of the Association Between Serum Vitamin D Levels and Prostate Cancer. *Military medicine*. May 2017;182(5):e1769-e1774.
6. Shekarriz-Foumani R, Khodaie F. The Correlation of Plasma 25-Hydroxyvitamin D Deficiency With Risk of Breast Neoplasms: A Systematic Review. *Iranian journal of cancer prevention*. Jun 2016;9(3):e4469.
7. McDonnell SL, Baggerly C, French CB, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations  $\geq 40$  ng/ml Are Associated with  $>65\%$  Lower Cancer Risk: Pooled Analysis of Randomized Trial and Prospective Cohort Study. *PloS one*. 2016;11(4):e0152441.
8. O'Brien KM, Sandler DP, Taylor JA, Weinberg CR. Serum Vitamin D and Risk of Breast Cancer within Five Years. *Environmental health perspectives*. Jul 6 2017;125(7):077004.
9. Zgaga L, O'Sullivan F, Cantwell MM, Murray LJ, Thota PN, Coleman HG. Markers of Vitamin D Exposure and Esophageal Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. Jun 2016;25(6):877-886.
10. Zhao Y, Chen C, Pan W, et al. Comparative efficacy of vitamin D status in reducing the risk of bladder cancer: A systematic review and network meta-

- analysis. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*. May 2016;32(5):515-523.
11. Feng Q, Zhang H, Dong Z, Zhou Y, Ma J. Circulating 25-hydroxyvitamin D and lung cancer risk and survival: A dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine*. Nov 2017;96(45):e8613.
  12. Cheng TD, Song X, Beresford SAA, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and lung cancer risk in never-smoking postmenopausal women. *Cancer causes & control : CCC*. Oct 2017;28(10):1053-1063.
  13. Sun YQ, Langhammer A, Wu C, et al. Associations of serum 25-hydroxyvitamin D level with incidence of lung cancer and histologic types in Norwegian adults: a case-cohort analysis of the HUNT study. *European journal of epidemiology*. 2018;33(1):67-77.
  14. Tao MH, Dai Q, Chen S, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and lung cancer incidence among postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. Aug 2017;110:42-47.
  15. Wei H, Jing H, Wei Q, Wei G, Heng Z. Associations of the risk of lung cancer with serum 25-hydroxyvitamin D level and dietary vitamin D intake: A dose-response PRISMA meta-analysis. *Medicine*. Sep 2018;97(37):e12282.
  16. Andersen SW, Shu XO, Cai Q, et al. Total and Free Circulating Vitamin D and Vitamin D-Binding Protein in Relation to Colorectal Cancer Risk in a Prospective Study of African Americans. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. Aug 2017;26(8):1242-1247.
  17. Ekmekcioglu C, Haluza D, Kundi M. 25-Hydroxyvitamin D Status and Risk for Colorectal Cancer and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiological Studies. *International journal of environmental research and public health*. Jan 28 2017;14(2).
  18. Garland CF, Gorham ED. Dose-response of serum 25-hydroxyvitamin D in association with risk of colorectal cancer: A meta-analysis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. Apr 2017;168:1-8.
  19. Zhang X, Huang XZ, Chen WJ, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels, vitamin D intake, and pancreatic cancer risk or mortality: a meta-analysis. *Oncotarget*. Sep 8 2017;8(38):64395-64406.
  20. van Duijnhoven FJB, Jenab M, Hveem K, et al. Circulating concentrations of vitamin D in relation to pancreatic cancer risk in European populations. *International journal of cancer*. Mar 15 2018;142(6):1189-1201.
  21. Ammann EM, Drake MT, Haraldsson B, et al. Incidence of hematologic malignancy and cause-specific mortality in the Women's Health Initiative randomized controlled trial of calcium and vitamin D supplementation. *Cancer*. Nov 1 2017;123(21):4168-4177.
  22. Dudding T, Johansson M, Thomas SJ, Brennan P, Martin RM, Timpson NJ. Assessing the causal association between 25-hydroxyvitamin D and the risk of oral and oropharyngeal cancer using Mendelian randomization. *International journal of cancer*. Sep 1 2018;143(5):1029-1036.
  23. Yan L, Gu Y, Luan T, et al. Associations between serum vitamin D and the risk of female reproductive tumors: A meta-analysis with trial sequential analysis. *Medicine*. Apr 2018;97(15):e0360.
  24. Pilz S, Kienreich K, Tomaschitz A, et al. Vitamin D and cancer mortality: systematic review of prospective epidemiological studies. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*. Jan 2013;13(1):107-117.
  25. Maalmi H, Ordonez-Mena JM, Schottker B, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients:

- systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. May 2014;50(8):1510-1521.
26. Weinstein SJ, Mondul AM, Yu K, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D up to 3 decades prior to diagnosis in relation to overall and organ-specific cancer survival. *European journal of epidemiology*. Nov 2018;33(11):1087-1099.
  27. Hu K, Callen DF, Li J, Zheng H. Circulating Vitamin D and Overall Survival in Breast Cancer Patients: A Dose-Response Meta-Analysis of Cohort Studies. *Integrative cancer therapies*. May 1 2017:1534735417712007.
  28. Yao S, Kwan ML, Ergas IJ, et al. Association of Serum Level of Vitamin D at Diagnosis With Breast Cancer Survival: A Case-Cohort Analysis in the Pathways Study. *JAMA oncology*. Mar 1 2017;3(3):351-357.
  29. Hu K, Callen DF, Li J, Zheng H. Circulating Vitamin D and Overall Survival in Breast Cancer Patients: A Dose-Response Meta-Analysis of Cohort Studies. *Integrative cancer therapies*. Jun 2018;17(2):217-225.
  30. Posadzki P, Lee MS, Onakpoya I, Lee HW, Ko BS, Ernst E. Dietary supplements and prostate cancer: a systematic review of double-blind, placebo-controlled randomised clinical trials. *Maturitas*. Jun 2013;75(2):125-130.
  31. Wagner D, Trudel D, Van der Kwast T, et al. Randomized clinical trial of vitamin D3 doses on prostatic vitamin D metabolite levels and ki67 labeling in prostate cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(4):1498-1507.
  32. Gilbert R, Martin RM, Fraser WD, et al. Predictors of 25-hydroxyvitamin D and its association with risk factors for prostate cancer: evidence from the prostate testing for cancer and treatment study. *Cancer causes & control : CCC*. Apr 2012;23(4):575-588.
  33. Scher HI, Jia X, Chi K, et al. Randomized, open-label phase III trial of docetaxel plus high-dose calcitriol versus docetaxel plus prednisone for patients with castration-resistant prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Jun 1 2011;29(16):2191-2198.
  34. Trump DL, Potter DM, Muindi J, Brufsky A, Johnson CS. Phase II trial of high-dose, intermittent calcitriol (1,25 dihydroxyvitamin D3) and dexamethasone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer*. May 15 2006;106(10):2136-2142.
  35. Nyame YA, Murphy AB, Bowen DK, et al. Associations Between Serum Vitamin D and Adverse Pathology in Men Undergoing Radical Prostatectomy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Apr 20 2016;34(12):1345-1349.
  36. Mondul AM, Weinstein SJ, Moy KA, Mannisto S, Albanes D. Circulating 25-Hydroxyvitamin D and Prostate Cancer Survival. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. Apr 2016;25(4):665-669.
  37. Huang JD, Dong CH, Shao SW, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D level and prognosis of lung cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Bulletin du cancer*. Jul - Aug 2017;104(7-8):675-682.
  38. Fedirko V. Prediagnostic 25-hydroxyvitamin D, VDR and CASR polymorphisms, and survival in patients with colorectal cancer in western European populations. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2012;21(4):582-593.
  39. Zgaga L. Plasma Vitamin D Concentration Influences Survival Outcome After a Diagnosis of Colorectal Cancer. *Journal of clinical oncology*. 2014;32(23):2430-2439.

40. Mohr SB, Gorham ED, Kim J, Hofflich H, Cuomo RE, Garland CF. Could vitamin D sufficiency improve the survival of colorectal cancer patients? *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. Apr 2015;148:239-244.
41. Maalmi H, Walter V, Jansen L, et al. Relationship of very low serum 25-hydroxyvitamin D3 levels with long-term survival in a large cohort of colorectal cancer patients from Germany. *European journal of epidemiology*. Nov 2017;32(11):961-971.
42. Maalmi H, Walter V, Jansen L, et al. Association between Blood 25-Hydroxyvitamin D Levels and Survival in Colorectal Cancer Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. Jul 13 2018;10(7).
43. Bittenbring J, et al. Vitamin D Deficiency Impairs Rituximab-Mediated Cellular Cytotoxicity and Outcome of Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With but Not Without Rituximab. *Journal of clinical oncology*. 2014;32(29):3242-3248.
44. Radujkovic A, Kordelas L, Krzykalla J, et al. Pretransplant Vitamin D Deficiency Is Associated With Higher Relapse Rates in Patients Allografted for Myeloid Malignancies. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Sep 20 2017;35(27):3143-3152.
45. Tracy SI, Maurer MJ, Witzig TE, et al. Vitamin D insufficiency is associated with an increased risk of early clinical failure in follicular lymphoma. *Blood cancer journal*. Aug 25 2017;7(8):e595.
46. Hohaus S, Tisi MC, Bellesi S, et al. Vitamin D deficiency and supplementation in patients with aggressive B-cell lymphomas treated with immunochemotherapy. *Cancer medicine*. Jan 2018;7(1):270-281.
47. Timerman D, McEnery-Stonelake M, Joyce CJ, et al. Vitamin D deficiency is associated with a worse prognosis in metastatic melanoma. *Oncotarget*. Jan 24 2017;8(4):6873-6882.
48. Yokosawa EB, Arthur AE, Rentschler KM, Wolf GT, Rozek LS, Mondul AM. Vitamin D intake and survival and recurrence in head and neck cancer patients. *The Laryngoscope*. Nov 2018;128(11):e371-e376.
49. Rastelli AL, Taylor ME, Gao F, et al. Vitamin D and aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms (AIMSS): a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Breast cancer research and treatment*. Aug 2011;129(1):107-116.
50. Arul Vijaya Vani S, Ananthanarayanan PH, Kadambari D, Harichandrakumar KT, Niranjjan R, Nandeesh H. Effects of vitamin D and calcium supplementation on side effects profile in patients of breast cancer treated with letrozole. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. Aug 1 2016;459:53-56.
51. Shapiro AC, Adlis SA, Robien K, et al. Randomized, blinded trial of vitamin D3 for treating aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms (AIMSS). *Breast cancer research and treatment*. Feb 2016;155(3):501-512.
52. Khan QJ, Kimler BF, Reddy PS, et al. Randomized trial of vitamin D3 to prevent worsening of musculoskeletal symptoms in women with breast cancer receiving adjuvant letrozole. The VITAL trial. *Breast cancer research and treatment*. Nov 2017;166(2):491-500.
53. Hoffmann MR, Senior PA, Mager DR. Vitamin D supplementation and health-related quality of life: a systematic review of the literature. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. Mar 2015;115(3):406-418.
54. Bjorkhem-Bergman L, Bergman P. Vitamin D and patients with palliative cancer. *BMJ supportive & palliative care*. Sep 2016;6(3):287-291.

Die Faktenblätter sind nach Kriterien der Evidenzbasierten Medizin erstellt. Angaben beziehen sich auf klinische Daten, in ausgewählten Fällen werden präklinische Daten zur Evaluation von Risiken verwendet. Um die Informationen kurz zu präsentieren, wurde auf eine abgestufte Evidenz zurückgegriffen. Im Falle, dass systematische Reviews vorliegen, sind deren Ergebnisse dargestellt, ggf. ergänzt um Ergebnisse aktueller klinischer Studien. Bei den klinischen Studien wurden bis auf wenige Ausnahmen nur kontrollierte Studien berücksichtigt. Die Recherche erfolgte systematisch in Medline ohne Begrenzung des Publikationsjahres mit einer Einschränkung auf Publikationen in Deutsch und Englisch.