

Faktenblatt: Vitamin D

Oktober 2021

Methoden/ Substanz

Vitamin D kommt in verschiedenen Formen vor. Die im menschlichen Körper aktive Form ist Vitamin D₃ (Calcitriol).

Vitamin D hat eine positive Wirkung auf den Knochen, verschiedene andere Organe im menschlichen Körper, vermutlich eine antiinflammatorische auf das Immunsystem über Zytokine und Wirkungen auf Tumorzellen.

Bei der Bewertung von Studien zu Vitamin D sollte darauf geachtet werden, ob Spiegelmessungen durchgeführt wurden und welche Werte als Normwerte betrachtet wurden.

Ein guter Vitamin D Spiegel könnte ein Hinweis auf vermehrte körperliche Aktivität (im Freien) sein und damit nur ein Indikator für die nachgewiesene positive Wirkung von körperlicher Aktivität bzgl. Tumorerkrankungen.

Tumorprävention

Allgemeine Krebsinzidenz

Bei 1112 Patienten nach Nierentransplantation wurde die Assoziation zwischen einem saisonalem Vitamin D-Mangel und der globalen Tumorzinzidenz 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).

Eine Metaanalyse aus 8 prospektiven Kohortenstudien (7511 Ereignisse und 70.018 Teilnehmer) zeigt, dass das Risiko für eine Krebserkrankung nur gering mit dem Vitamin D Spiegel assoziiert ist (RR=0,86; 95% CI 0,73-1,02; I²=70,8%; p=0,001). 16 Studien untersuchten die krebsbedingte Mortalität (8729 Ereignisse und 101.794 Teilnehmer), eine höhere Konzentration von 25-Hydroxyvitamin D war umgekehrt mit dem Risiko der Krebsmortalität assoziiert (RR=0,81; 95% CI 0,71-0,93; I²=48,8%, p=0,012). Diese Metaanalyse liefert Hinweise darauf, dass eine höhere 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration mit einer geringeren Krebsinzidenz und Krebsmortalität assoziiert ist (Han, 2019).

In einer dänischen Studie wurden die Daten von 217.244 Patienten, die eine Vitamin D Spiegelmessung bei ihren Hausärzten zwischen 2004 und 2010 erhalten hatten mit dem Todesregister bis 2014 verglichen. Patienten hatten mittlere Vitamin D Spiegel von 46 nmol/L (IQR 27-67 nmol/L). Es wurden keine Assoziationen zwischen einer schrittweisen Erhöhung von 10 nmol/L Vitamin D und der Inzidenz von Brust-, Kolorektal-, Urin-, Eierstock- oder Corpus uteri-Krebs gefunden. Höhere Vitamin D Spiegel waren assoziiert mit einer höheren Inzidenz für nicht-Melanome und Melanome der Haut (HR 1,1; 95% CI 1,08-1,13), Prostatakarzinome (HR 1,05, 95% CI 1,03-1,07) und hämatologische Malignome (HR 1,03; 95% CI 1,01-1,06), aber mit einer niedrigeren Inzidenz für Lungenkarzinome (HR 0,95; 95% CI 0,93-0,97) (Vojdeman, 2019).

In einer randomisierten placebo-kontrollierten doppelblinden Studie erhielten 5110 Erwachsene im Alter von 50-84 Jahren Vitamin D3 (2.5 mg entspricht 100.000 IU nach einem initialen Bolus von 5 mg/200.000 IU Bolus) oder Placebo monatlich. Es konnte bei einem Follow-up von 3,3 Jahren kein Einfluss der Supplementation auf die Tumorraten nachgewiesen werden. Positiv waren die Resultate aber für die Knochenmineraldichte bei Teilnehmern mit niedrigen 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegeln (Scragg, 2019). Für die Tumorzinzidenz ist die Beobachtungszeit zu kurz.

Im VITamin D and OmegA-3 Trial (VITAL), einer randomisierten placebokontrollierten 2x2-faktoriellen Studie mit Vitamin D3 (Cholecalciferol, 2000 IE/Tag) und Omega-3-Fettsäuren (1 g/Tag), wurde getestet, ob eine Vitamin-D- und/oder Omega-3-Supplementierung die Inzidenz von Krebs im fortgeschrittenen Stadium bei

Diagnosestellung oder tödlichen Krebs reduziert. VITAL randomisierte 25.871 Teilnehmer, von denen 1.617 über einen medianen Interventionszeitraum von 5,3 Jahren mit invasivem Krebs diagnostiziert wurden. Aus dieser Studie wurden in 2020 2 Arbeiten publiziert;

Chandler et al. beobachteten keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Tumorerkrankungen (Vitamin D vs. Placebo: Hazard Ratio [HR]=0,96; 95% CI 0,88-1,06; p=0,47). Allerdings wurde eine signifikante Reduktion fortgeschrittener Krebserkrankungen (metastasiert oder tödlich) im Vergleich Vitamin D/Placebo gefunden (226 Vitamin D und 274 Placebo; HR 0,83 [0,69-0,99]; p=0,036). Stratifiziert nach BMI zeigte sich für den Vitamin-D-Arm eine signifikante Reduktion der metastasierten oder tödlich verlaufenden Krebserkrankungen bei Patienten mit normalem BMI (BMI<25: HR 0,62 [0,45-0,86], jedoch nicht bei denen, die übergewichtig oder fettleibig waren (BMI 25-<30: HR 0,89 [0,68-1,17], BMI>=30: HR 1,05 [0,74-1,49] (Chandler, 2020).

Manson et al. berichten ebenfalls keine niedrigere Erkrankungsrate an Karzinomen durch Vitamin D festgestellt werden (HR 0,96; 95% CI 0,88-1,06; p=0,47). Dies gilt auch für die krebbsbedingte Mortalität, die Inzidenz von Mammakarzinomen, Prostatakarzinomen und kolorektalen Karzinomen. (Manson, 2020).

Für die Studie ist zu berücksichtigen ist, dass nur von ca. der Hälfte der Teilnehmer Serumspiegel bei Einschluss vorlagen und dass die Werte im Durchschnitt im Normbereich lagen. Außerdem durften die Teilnehmer von sich aus Vitamin D Präparate mit bis zu 800 I.E. einnehmen.

Im Rahmen der Melbourne Collaborative Cohort Study (MCCS) wurde der Zusammenhang zwischen der zirkulierenden 25-Hydroxyvitamin- D Konzentration und der Mortalität untersucht. Es zeigte sich eine inverse Korrelation mit der Mortalität durch Krebs (HR pro 25 nmol/l-Inkrement=0,88, 95% CI 0,78-0,99), insbesondere Dickdarmkrebs (HR=0,75, 95% CI 0,57-0,99) (Heath, 2020).

Prostatakarzinom

In einer zusammenfassenden Analyse individueller Patientendaten aus 19 prospektiven Studien mit 13.462 Männern mit Prostatakarzinom und 20.261 Kontrollen konnte gezeigt werden, dass die 25(OH)D Konzentration positiv mit dem Risiko für ein Prostatakarzinom assoziiert ist. (OR höchstes vs. niedrigstes Fünftel der jeweiligen

Studie 1,22; 95% CI 1,13-1,31; $p < 0,001$). Dabei waren höhere Spiegel nur mit einem erhöhten Risiko für eine nicht-aggressive Erkrankung assoziiert (OR pro 80 Perzentile der Zunahme 1,24, 1,13-1,36), aber nicht mit einer aggressiven Erkrankung (definiert als Stadium 4, Metastasen oder Tod durch Prostatakrebs, 0,95, 0,78-1,15). Die Autoren verweisen auf den möglichen Detektions-Bias diesbezüglich für nicht aggressive Karzinome (Travis, 2019).

In einer dänischen Beobachtungsstudie wurde der Zusammenhang zwischen dem Serum-Vitamin-D-Spiegel, der Diagnose von Prostatakrebs (PCa) und der anschließenden Mortalität bei Männern untersucht. Es wurden alle Männer identifiziert, bei denen im dänischen PCa-Register (DaPCaR) eine Prostatabiopsie durchgeführt wurde und bei denen im Zeitraum 2004 bis 2010 eine Serum-Vitamin-D-Messung durchgeführt wurde ($n=4.065$). Die Männer wurden nach klinischen Cut-offs basierend auf saisonal angepassten Serum-Vitamin-D-Spiegeln in <25 (mangelhaft), 25-50 (unzureichend), 50-75 (ausreichend) und >75 nmol/l (hoch) eingeteilt. Es wurde kein Zusammenhang zwischen Serum-Vitamin D und dem PCa-Risiko gefunden. Das Gesamtüberleben war am niedrigsten bei Vitamin-D-Mangel. Dies betrifft sowohl die PCa-spezifische Mortalität (HR: 2,37, 95% CI 1,45-3,90, $p < 0,001$) als auch die Mortalität durch andere Ursachen (HR: 2,08, 95 % CI 1,33-3,24, $p=0,001$) (Stroomberg, 2020).

Mammakarzinom

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

Eine gepoolte Analyse mit Einschluss randomisierter Studien und Fall- Kontroll-Studien zeigte bei Frauen ein erniedrigtes globales Krebsrisiko bei 25 (OH)- D- Spiegel ≥ 40 ng/ml (McDonnell, 2016).

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).

Es erfolgte ein systematisches Review mit Metaanalyse aus 25 Studien (10 mit Kontrollen und 15 ohne Kontrollen). In den Studien waren Populationen aus allen Kontinenten außer Australien vertreten. Der mittlere 25- OH- D- Spiegel bei Patientinnen mit Brustkrebs betrug 26,88 ng/ml (95% CI 22,8-30,96 ng/ml) und der mittlere 25- OH- D- Spiegel bei den Kontrollpatientinnen 31,41 ng/ml (95% CI 19,31-43,5 ng/ml). In der Gruppe der Patientinnen mit Brustkrebs wiesen 45,28% (95% CI 24,37%-53,51%) 25- OH- D- Werte unter 20 ng/ml auf, während dieser Prozentsatz bei den Kontrollen 33,71% (95% CI 21,61%- 45,82%) betrug. In ähnlicher Weise hatten 67,44% (95% CI 48,32%-86,55%) der Patientinnen mit Brustkrebs einen Ausgangswert von 25 -OH- D unter 30 ng/ml, während dieser Prozentsatz bei 33,71% der Kontrollen (95% CI 21,61%-45,82%) lag (Voutsadakis, 2020).

Harnblasenkarzinom

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

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).

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).

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).

Eine doppelblind plazebo-kontrollierte 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).

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).

In der Balcova-Heart-Study (Kohortestudie) wurden die Serum-25(OH)D-Werte von 606 Personen (179 Fälle und 427 Kontrollen) gemessen. Es gab einen inversen Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D-Spiegel und dem Lungenkrebsrisiko, hingegen nicht für Brust-, Dickdarm- und Prostatakrebs (Acikgoz, 2020).

Ösophaguskarzinom

In einem systematischen Review mit dem Einschluss von 15 Artikeln zeigte sich kein Einfluss des Vitamin D Status auf das Risiko für ein Ösophaguskarzinom (Zgaga, 2016).

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 (Khayatzadeh, 2015).

Kolorektale Tumoren

In einem systematischen Review zeigte sich eine inverse Korrelation des 25 (OH)- D- Spiegel mit dem Risiko für ein kolorektales Karzinom 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).

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).

Ein internationales Pooling Projekt aus 17 Kohortenstudien zeigte, dass höhere zirkulierende 25(OH)D Werte mit einem statistisch signifikanten, wesentlich geringeren Darmkrebsrisiko bei Frauen und einem nicht statistisch signifikanten geringeren Risiko bei Männern assoziiert ist. Die optimalen 25(OH)D-Konzentrationen für die Senkung des Risikos liegen bei 75-100 nmol/L (McCullough, 2019).

Die Assoziation zwischen 25- (OH)- D und einem CRC ist je nach der Isoform des Vitamin D-bindenden Proteins unterschiedlich. Patienten mit einem CRC und mit einem Vitamin D-bindenden Protein 2 (DBP2) kodierendem Genotyp, der mit einer Vitamin-D-Insuffizienz verbunden ist, können besonders von einer ausreichenden 25-(OH)- D-Versorgung zur CRC-Prävention profitieren (Gibbs, 2020a).

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).

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).

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).

Serum-Vitamin-D-Spiegels bei 103 Patienten mit neu diagnostiziertem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (NHL-DLBCL), multiplem Myelom (MM) und chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) wurden gemessen. Bei allen 103 Patienten wurden suboptimale Serum-Vitamin-D-Spiegel (<30 ng/ml) festgestellt. Bei 14 Patienten lagen die Serum-Vitamin-D-Spiegel zwischen 20 und 30 ng/ml, während alle anderen Patienten einen Vitamin-D-Mangel (<20 ng/ml) aufwiesen. Ein schwerer Vitamin-D-Mangel (<10 ng/ml) wurde bei 32,3% der NHL-DLBCL-Patienten, bei 28,1% der CLL-Patienten und bei 81% der MM-Patienten festgestellt (Graklanov, 2020).

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).

Es wurde eine systematische Literaturübersicht durchgeführt, um festzustellen, ob ein Vitamin-D-Mangel mit der Ätiologie von Kopf- und Halstumoren (HNC) zusammenhängt. 5 prospektive Studien, in denen der 25 (OH)- D- Spiegel vor der Krebsdiagnose und 8 Querschnitts- oder Fallkontrollstudien, in denen der 25 (OH)- D- Spiegel erst nach der Krebsdiagnose gemessen wurde, wurden inkludiert. In zwei Studien wurde ein umgekehrter Zusammenhang zwischen dem 25 (OH)- D- Spiegel und dem HNC-Risiko festgestellt, während zwei weitere prospektive Kohortenstudien keinen Zusammenhang zwischen 25(OH)D und dem HNC-Risiko zeigten. Mehrere der inkludierten Studien berichteten, dass die Krebspatienten deutlich niedrigere 25 (OH)- D- Spiegel aufwiesen. als Kontrollpersonen. Die Zusammenhänge zwischen 25 (OH)- D sowie Prognose und Mortalität waren unterschiedlich (Makitie, 2020).

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).

Hauttumoren (Malignes Melanom, BCC, SCC)

Eine Fall-Kontroll-Studie mit 137 Melanom-Inzidenzfällen und 99 gesunden Kontrollen zeigte, dass unzureichender Vitamin-D-Serumspiegel von <20 ng/ml positiv mit dem Melanomrisiko korreliert (OR 0,13; 95% CI 0,06-0,27, $p < 0,001$) und dass ein Trend mit einem verringerten Melanomrisiko vorhanden zu sein scheint, wenn sich der Vitamin-D-Serumspiegel mit >30 ng/ml normalen Werten nähert (Cattaruzza, 2019).

Ein systematisches Review mit Metaanalyse aus 13 prospektive Studien zeigte, dass der zirkulierende 25- (OH)- D- Spiegel mit einem höheren Risiko für Melanome (SRR (95% CI) pro 30 nmol=1,42 (1,17-1,72)) und Keratosen (SRR (95% CI) pro 30 nmol=1,30 (1,13-1,49)) einhergeht. Das SRR (95% CI) pro 30 nmol/l Anstieg des 25- (OH)- D- Spiegels betrug 1,41 (1,19-1,67) und 1,57 (0,64-3,86) für Basalzellkarzinome (BCCs) beziehungsweise für Plattenepithelkarzinome (SCCs). Die Vitamin-D-Zufuhr aus der Nahrung, als Nahrungsergänzung und insgesamt war nicht mit Melanom- und SCC-Risiken verbunden, aber mit einem leicht erhöhten BCC-Risiko (Mahamat-Saleh, 2020).

Nierenzellkarzinom

In einer Metaanalyse wurden insgesamt 9 Publikationen eingeschlossen. Eine Gesamtanalyse der höchsten gegenüber der niedrigsten Aufnahmemenge von Vitamin D ergab, dass der zirkulierende Vitamin-D-Spiegel protektiv mit dem Nierenkrebsrisiko verbunden war (0,76 [95 CI: 0,64-0,89], $p = 0,001$) verbunden war. Darüber hinaus war die Vitamin-D-Aufnahme über die Nahrung mit einem verringerten Risiko für RCC verbunden (RR: 0,86; 95% CI: 0,75-0,99, $p = 0,030$). Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zeigten die geschlechtsspezifischen Unterschiede, die Assoziationen waren bei den Ergebnissen mit weiblichen Teilnehmern (RR: 0,70; 95% CI: 0,55-0,88) und bei Fall-Kontroll-Studien (RR: 0,80, 95% CI: 0,67-0,95) signifikant (Wu, 2020).

In einer Fall-Kontroll-Studie im Rahmen des Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO) wurde der Einfluss des Vitamin D-bindenden Proteins auf das Risiko für eine RCC geprüft. Die Fälle ($n = 323$) wurden im Verhältnis 1:1 mit den Kontrollen hinsichtlich Alter (± 1 Jahr), Rasse/ethnischer Zugehörigkeit, Datum der Blutentnahme (± 30 Tage) und Geschlecht abgeglichen. In der vorliegenden Studie

hatten Personen mit höheren DBP-Serumkonzentrationen ein erhöhtes Risiko, an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken, im Gegensatz zu früher veröffentlichten Ergebnissen. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um den tatsächlichen Zusammenhang zwischen DBP und dem RCC-Risiko zu ermitteln und um festzustellen, ob verschiedene DBP-Phänotypen unterschiedlich mit dem RCC-Risiko assoziiert sein könnten (Kratzer, 2020).

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.

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).

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).

Mammakarzinom

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 Spiegel 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).

Eine Metaanalyse aus 6 Studien zum Einfluss des Vitamin D Spiegel 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).

Bei 147 Frauen, bei denen invasives duktales Karzinom diagnostiziert wurde, wurden 25- (OH)- D -Spiegel im Plasma gemessen. Niedrige 25- (OH)- D- Plasmaspiegel bei Diagnose korrelierten signifikant mit schlechten Prognoseparametern wie axillärer Positivität, Chemoresistenz und Metastasierung (Micheletti, 2020).

In einer Studie wurde der Zusammenhang zwischen 25- (OH)- D- Blutspiegeln, die zum Zeitpunkt der Diagnose gemessen wurden, und dem ereignisfreien Überleben (EFS) und dem Gesamtüberleben (OS) in einer großen Kohorte von 2510 Patientinnen mit primär invasivem Brustkrebs bestimmt. Frauen mit den niedrigsten 25- (OH)- D- Spiegeln (≤ 52 nmol/l) hatten ein schlechteres EFS mit einer HR von 1,63 (95% CI 1,21-2,19) im Vergleich zu Frauen im dritten Quartil (76-99 nmol/l). Frauen mit den höchsten 25- (OH)- D- Spiegeln (≥ 99 nmol/L) hatten ebenfalls ein schlechteres EFS mit einer HR von 1,37 (95% CI 1,02-1,83). Für das OS wurde ein ähnlicher Zusammenhang mit dem 25(OH)D-Status beobachtet (Kanstrup, 2020).

Prostatakarzinom

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 (Olumi, 2014).

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

In einer 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). 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 allein mit Dexamethason und Calcitriol. Hier ergab sich kein Vorteil (Trump, 2006).

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 tumorspezifischen Überleben verbunden war (Mondul, 2016).

Es wurde die Assoziation der Plasmakonzentrationen von 25-Hydroxyvitamin D und 1,25-Dihydroxyvitamin D nach der Behandlung von Prostatakrebs (PC) zur Mortalität untersucht. Alle Teilnehmer (n=1995) wurden 4,9 bis 8,6 Jahre nach der Diagnose untersucht. Plasma 25-(OH)-D war nicht mit der Gesamt- oder PC-spezifischen Mortalität assoziiert. Plasma 1,25- (OH)- 2D war invers mit der Gesamtmortalität (HR für das höchste relativ zum niedrigsten Quartil=0,45; 95% CI 0,29-0,69) und der PC-spezifischen Mortalität (HR=0,40; 95% CI 0,14-1,19) assoziiert. Diese Assoziationen traten aber nur bei Männern mit aggressivem PC auf: Gesamtmortalität HR=0,28 (95% CI 0,15-0,52; p=0,07) und PC-spezifische Mortalität HR=0,26 (95% CI 0,07-1,00). Die im Freien unter Sonneneinstrahlung verbrachte Zeit war auch mit einer geringeren Gesamtmortalität verbunden. (Nair-Shalliker, 2020).

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).

Gastrointestinale Tumoren

In der randomisierten doppelblind placebokontrollierten japanischen AMATERASU Studie erhielten 439 Patienten mit gastrointestinalen Tumoren (Ösophagus bis Rektum) im Stadium I bis III Vitamin D (2000 IU/d; n=251) oder Placebo (n=166) ab der 1. postoperativen Visite bis zum Studienende. der primäre Endpunkt war rezidivfreies Überleben. Das mediane Follow-up betrug 3,5 Jahre. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im rezidivfreien Überleben zwischen Vitamin D und Placebo. (Urashima, 2019).

In einer post-hoc-Analyse der AMATERASU-Studie wurden Subgruppen untersucht, die nach Expressionsniveaus von p53, Vitamin-D-Rezeptor (VDR) und Ki-67 stratifiziert wurden. Der primäre Endpunkt war rezidivfreies Überleben (RFS). Der p53-Status von pathologischen Proben von 372 Patienten wurde ausgewertet. In der Gruppe von Patienten mit p53-positivem Krebs (n=226) betrug das 5-Jahres-RFS in der Vitamin-D-Gruppe 79 %, was signifikant höher war als die 57 % in der Placebo-Gruppe (HR 0,52; 95 CI 0,31-0,88; p=0,02). In der Untergruppe der Patienten mit p53-negativem Krebs betrug das 5-Jahres-RFS in der Vitamin-D-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe 72% bzw. 84% (nicht signifikant unterschiedlich)(Akutsu, 2020).

In einer weiteren Post-hoc-Analyse der AMATERASU-Studie wurde das nicht an Vitamin-D-bindendes Protein (DBP) gebundene bioverfügbare 25- (OH)-D anstelle des gesamten 25- (OH)-D als Biomarker für den Vitamin-D-Mangel verwendet. In der Untergruppe von Patienten mit niedrigen bioverfügbaren 25-(OH)- D- Spiegeln (n=177) betrug das 5-Jahres-RFS 77% in der Vitamin-D-Gruppe vs. 58% in der Placebo-Gruppe (Hazard Ratio 0,54; 95% CI 0,31-0,95; p=0,03), während in der Untergruppe der Patienten mit hohen bioverfügbaren 25- (OH)-D-Spiegeln kein signifikanter Unterschied beobachtet wurde (Urashima, 2020).

Kolorektales Karzinom

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).

Eine Studie mit 84 Patienten mit Rektumkarzinomen zeigte, dass T4-Fälle ein hohes Metastasierungs- und Mortalitätsrisiko im Vergleich zu T2/3-Fällen aufwiesen, wenn das zirkulierende 25(OH)D unabhängig von der Jahreszeit unter 50 nmol/L lag. (Abrahamsson, 2019).

Eine Metaanalyse zeigte trotz der Heterogenität in den Studienpopulationen und Interventionen eine insgesamt positive Wirkung der Vitamin-D-Supplementierung auf die Überlebensergebnisse bei kolorektalen Tumoren (insgesamt 788 Patienten; HR 0,71; 95% CI 0,48-0,94) (Buijs, 2020).

In einer Studie wurde bei 92 Patienten der perioperativen Vitamin-D-Spiegel (25OHD) und der Zusammenhang zwischen dem zirkulierenden Vitamin-D-Spiegel und dem Überleben bei Darmkrebs untersucht., Serielle Probenahmen ergaben einen postoperativen Abfall des 25- OH- D- Plasmas (Nadir Tage 1-2) unabhängig vom CRP. Der 25- OH-D Spiegel war in den 12 Monaten nach der Operation niedriger (Mittelwert=48,8 nmol/L) als präoperativ (54,8 nmol/L) und erholte sich nach 24 Monaten (52,2 nmol/L; p=0,002). Die Überlebensanalyse für die Tumorstadien I-III zeigte einen Zusammenhang zwischen dem 25-OH- D-Tertil und der Sterblichkeit an Darmkrebs (HR=0,69; 95% CI 0,46 bis 0,91) sowie der Gesamtmortalität (HR=0,68; 95% CI 0,50 bis 0,85). Die Ergebnisse hängen vom Genotyp rs11568820 (funktioneller VDR-Polymorphismus) ab. Ein starker Effekt höherer 25- OH-D- Spiegel wurde nur bei Patienten mit GG-Genotyp (HR=0,51; 95% CI 0,21 bis 0,81) gesehen. (Vaughan-Shaw, 2020).

Eine weitere aktuelle Analyse der Polymorphismen des Vitamin-D-bindenden Proteins wurde bei 1281 Patienten mit kolorektalem Karzinom (635 Todesfälle, 483 durch CRC) aus zwei großen prospektiven Kohorten in den Vereinigten Staaten und Europa durchgeführt. 25- (OH)- D- Messungen wurden kategorisiert in: mangelhaft (<30),

unzureichend (30-<50) und ausreichend (≥ 50 nmol/L). In der gepoolten Analyse betragen die multivariabel adjustierten Hazard Ratios (HRs) für die CRC-spezifische Mortalität in Verbindung mit einem Mangel relativ zu ausreichenden 25-(OH)-D-Konzentrationen 2,24 (95% CI 1,44-3,49) bei Patienten mit der Gc2-Isoform und 0,94 (95 % CI 0,68-1,22) bei Patienten ohne Gc2 ($p=0,0002$). Die entsprechenden HRs für die Gesamtmortalität betragen 1,80 (95% CI 1,24-2,60) und 1,12 (95% CI 0,84-1,51) ($p=0,004$) (Gibbs, 2020b).

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 (≤ 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).

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).

Eine prospektive Kohortenstudie von 642 Patienten mit einem follicularen Lymphom erbrachte nach einem Follow-up von 59 Monaten ein geringeres ereignisfreies Überleben nach 12 Monaten (OR=2.05; 95% CI 1.18-3.54), ein geringeres Gesamtüberleben (HR=2.35; 95%CI 1.37-4.02) und ein geringeres lymphomspezifisches Überleben (HR=2.97; 95% CI 1.52-5.80) mit 25 (OH)- D- Spiegeln <20 ng/ml (Tracy, 2017).

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 Spiegeln im Vergleich zum Vitamin D Defizit, wenn eine Therapie mit Rituximab erfolgte (Hohaus, 2018).

In Studien der German Hodgkin Study Group wiesen die Hälfte der insgesamt 351 Patienten vor Chemotherapie einen Vitamin D Mangel auf (<30 nmol/L). Bei rezidivierten und refraktären Patienten war die Inzidenz signifikant höher (mediane Baseline Vitamin D Spiegel 21,4 nmol/L vs. 35,5 nmol/L; Anteil mit Vitamin D Mangel: 68% vs. 41%; $p < 0,001$). Über alle Studien und Behandlungsgruppen hinweg wurde ein Vitamin-D-Mangel mit schlechterem ereignisfreiem Überleben (10-Jahres Unterschied 17,6%; 95% CI 6,9% bis 28,4%; HR 2,13; 95% CI 1,84-2,48; $p < 0,001$) und schlechterem Gesamtüberleben assoziiert (10-Jahres Unterschied 11,1%; 95% CI 2,1% bis 20,2%; HR 1,82; 95% CI 1,53-2,15; $p < 0,001$) (Borchmann, 2019).

In 183 Patienten mit Multiplem Myelom oder Lymphom und autologer Stammzelltransplantation lag der Vitamin-D-Spiegel bei 44% ($n=81$) bei >52 nmol/L und bei 56% ($n=102$) bei <52 nmol/L. Ein Spiegel >52 nmol/L hing mit besserem ereignisfreiem Überleben ($p=0.0194$) und Gesamtüberleben ($p=0,011$) zusammen (Eicher, 2020).

Malignes Melanom

Patienten mit einem metastasierten Melanom mit einem initialen 25 (OH)-D-Spiegel <20 ng/ml oder keinem Anstieg unter einer Substitution 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 unter der Therapie (Timerman, 2017).

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).

Harnblasenkarzinom

Es wurde untersucht, ob 25-Hydroxyvitamin D (25-OHD) im Plasma bei der Diagnose schlechte Ergebnisse bei Patienten mit Harnblasenkarzinom vorhersagen kann.

Insgesamt wurden 177 Patienten mit nicht-muskelinvasivem Blasenkarzinom prospektiv über einen Zeitraum von mehr als 6 Jahren nachuntersucht. Während der Nachbeobachtungszeit traten bei 40,7% bzw. 14,1% der Patienten Tumorrezidive und -progression auf, und 11,3% der Patienten starben. Der Ausgangswert von 25-OHD war bei Patienten mit schlechtem Krankheitsverlauf niedriger ($12,2 \pm 7,44$ vs. $16,7 \pm 10,6$ ng/ml; $p < 0,001$). Die HR (95% CI) für Vitamin-D-Mangel (25-OHD < 12 ng/ml) betrug 2,09 (1,27-3,44) für Rezidive, 2,63 (1,06-6,49) für Progression und 2,93 (1,04-8,25) für Mortalität bei Patienten mit NMIBC (Ben Fradj, 2020).

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).

82 Patientinnen mit Brustkrebs während der 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).

In einer doppelblinden randomisierten Studie bei Frauen mit postmenopausalen Mammakarzinomen unter 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 ≥ 30 und < 50 ng/ml (Shapiro, 2016).

In einer randomisierten Studie mit je 80 Frauen mit Mammakarzinom unter Letrozol mit einem 25 (OH)- D- Wert von < 40 ng/ml wurden 30.000 IU Vitamin D3 wöchentlich versus Placebo gegeben. Nach 24 Wochen war 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 kein Unterschied (Khan, 2017).

In einer randomisierten kontrollierten Studie erhielten 184 Patientinnen mit Mammakarzinom unter Aromataseinhibitor Vitamin D3 (800 IU /d über 50 Wochen) oder Vitamin D3 hochdosiert (50.000 IU wöchentlich über 12 Wochen gefolgt von 2000 IU täglich über 40 Wochen). Die Hochdosis Gruppe war effektiver in der Anhebung des Vitamin D-Spiegels. Bezüglich der Entwicklung von Gelenkbeschwerden zeigte sich kein Unterschied (57% vs. 54%) (Niravath, 2019).

Muskuloskeletale Beschwerden unter Androgenentzug

Eine explorative Analyse einer randomisierten kontrollierten Phase-II-Studie untersuchte die Wirksamkeit einer hochdosierten Vitamin-D-Supplementierung bei Patienten mit Prostatakrebs mit Androgenentzug (Alter ≥ 60 Jahre) auf die Muskelzellen. 59 Patienten wurden randomisiert in eine hochdosierte (600 IE/Tag plus 50.000 IE/Woche) oder einer niedrig dosierten Vitamin D-Gruppe (600 IE/Tag plus Placebo wöchentlich) für 24 Wochen. Der Phasenwinkel wurde durch Bioimpedanzanalyse (BIA) gemessen. Alle Tests wurden zu Studienbeginn, Woche 12 und Woche 24 abgeschlossen. Die Phasenwinkelwerte waren während der gesamten Studie im Arm mit hochdosiertem Vitamin D breiter, was auf gesündere Muskelzellen hindeutet. Der Arm mit niedrig dosiertem Vitamin D wies Phasenwinkelwerte auf, die mit den Cutoffs der Gebrechlichkeit bei älteren Männern ($< 5,7$ Grad) übereinstimmten (Inglis, 2020).

Autoimmunphänomene unter Immuncheckpointinhibitoren

Mit einer retrospektiven Analyse von 213 Melanompatienten, die zwischen Mai 2011 und Oktober 2017 mit Immuncheckpointinhibitoren (ICI) behandelt wurden, überprüfte man die Einnahme von Vitamin D bezüglich der Entwicklung einer Kolitis. 37 Patienten hatten eine ICI-Kolitis (17%). Die Einnahme von Vitamin D wurde bei 66/213 Patienten (31%) vor Beginn der ICI erfasst. In der multivariablen Regressionsanalyse führte die Einnahme von Vitamin D zu einer signifikant verringerten Wahrscheinlichkeit, eine ICI-Kolitis zu entwickeln (OR 0,35, 95% CI 0,1-0,9) (Grover, 2020).

Chemotherapieinduzierte periphere Neuropathie

In einer retrospektiven Analyse einer prospektiven Studie wurde untersucht, ob ein Vitamin D-, Vitamin B12-, Folat- oder Homocysteinmangel zu Studienbeginn die periphere Neuropathie (PNP) bei Brustkrebspatientinnen, die wöchentlich Paclitaxel erhielten, erhöhte. 25-Hydroxy-Vitamin D war der einzige Mikronährstoff mit einem Mangel (<20 ng/ml) in dieser Analyse (15/37=41%). Patientinnen mit einem Vitamin D-Mangel hatten einen größeren mittleren PNP-Anstieg als Patientinnen ohne Mangel ($p=0,003$) und einen nicht signifikanten, etwa dreifachen Anstieg des Risikos einer Behandlungsunterbrechung. Multivariat war der Vitamin-D-Ausgangsspiegel umgekehrt mit der PNP-Inzidenz assoziiert ($p=0,02$) (Jennaro, 2020).

Hauttoxizität unter Strahlentherapie

Bei 107 deutschen Patientinnen mit adjuvanter Radiatio nach Resektion eines Mammakarzinoms wurden initial Serum-Vitamin D (Mittelwert 20,9 ng/ml, Normbereich 36-60 ng/ml) und Serum-Selen (Mittelwert 76,1 µg/l, Normbereich 74-139 µg/l) gemessen. Als primäre Endpunkte wurden Korrelationen zwischen diesen Spiegeln und der durch die Strahlentherapie verursachten Hauttoxizität (CTC-Scores, Skindex-Scores) untersucht. Die Hauttoxizität der Strahlentherapie wurde nicht durch die Blutspiegel von Vitamin D oder Selen beeinflusst (Mannle, 2020).

Strahlentherapieinduzierte orale Mukositis

Der Einsatz von Vitamin D zur Behandlung der oralen radiogenen Mukositis wurde in einer dreiarmigen randomisierten kontrollierten klinischen Studie an 45 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren untersucht. Die erste Gruppe erhielt konventionelle Behandlung, die zweite Gruppe topisches Vitamin-D-Gel, die dritte Gruppe - topisches Vitamin-D-Gel plus konventionelle Behandlung. Alle Patienten wurden drei und sechs Wochen nach Beginn der Strahlentherapie klinisch auf Schmerzen und den WHO-Mukositis-Score untersucht. Nach 6-wöchiger Strahlentherapie entwickelten die Patienten der Kontrollgruppe eine hochgradige orale Mukositis, während die Patienten in den beiden Testgruppen niedrigere Schweregrade oder komplette Rückbildungen der Mukositis zeigten. Die durchschnittlichen Schmerzwerte zeigten eine signifikante Abnahme in der kombinierten Therapiegruppe und in einem ähnlichen Ausmaß in der Vitamin-D-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (Bakr, 2020).

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).

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 (Bjorkhem-Bergman, 2016).

In der wurde der Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von 25-Hydroxyvitamin D3 (25OHD3) und der Lebensqualität bei Überlebenden von Darmkrebs im Stadium I-III) (n=261) bis zu 2 Jahre nach der Behandlung untersucht. Hausbesuche (einschließlich Blutentnahme) wurden zum Zeitpunkt der Diagnose sowie 6 Wochen, 6 Monate, 1 Jahr und 2 Jahre nach der Behandlung durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Diagnose hatten 45% der Patienten einen Vitamin-D-Mangel (<50 nmol/L). Nach der Behandlung stiegen die 25OHD3-Konzentrationen im Durchschnitt alle 6 Monate um 3,1 nmol/L an. Ein Anstieg der 25OHD3-Konzentration um 20 nmol/L war mit einer verbesserten globalen Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) und geringerer Müdigkeit (EORTC-QLQ-C30 und Checkliste Individuelle Stärke, CIS) verbunden (Koole, 2020).

Interaktionen

Sind nicht bekannt

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.

Die Calgary Vitamin D-Studie war eine 3-jährige, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie. Zu den Teilnehmern gehörten gesunde Erwachsene (n=373) im

Alter von 55 bis 70 Jahren mit Serum-25-Hydroxyvitamin D Werten von 30 bis 125 nmol/l. Die Teilnehmer wurden zufällig (1:1:1) den Gruppen Vitamin D3 400, 4000 oder 10000 IE/Tag zugewiesen. 25-Hydroxyvitamin D 78,0 (SD=19,5) nmol/L. Serumkalzium, Kreatinin und die Kalziumausscheidung im 24-Stunden-Urin unterschieden sich nicht zwischen den Armen. Eine leichte Hyperkalzämie (2,56-2,64 mmol/L) trat bei 15 (4%) Teilnehmern auf (400: 0%, 4000: 3%, 10000: 9%, p=0,002). Hyperkalziurie trat bei 87 (23%) Teilnehmern auf (400: 17%, 4000: 22%, 10000: 31%, p=0,01). Klinische unerwünschte Ereignisse traten bei 365 (97,9%) Teilnehmern auf und waren in allen Behandlungsarmen gleich häufig (Billington, 2020).

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.

Mögliche Erklärungen für heterogene Studienergebnisse sind unterschiedlich angesetzte Normwerte, eine nur indirekte Wirkung von Vitamin D, wenn gute Spiegel ein Indikator für mehr körperliche Aktivität sind, und der positive Effekt hierdurch erklärt werden kann und genetische Polymorphismen für Vitamin-D-bindendes Protein und Vitamin- D- Rezeptor (VDR).

Hinsichtlich einer krebpräventiven Wirkung von Vitamin D sind die Daten weiterhin inkonsistent, ein im Serum gemessener Vitamin D Mangel (<30 ng/ml) 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 zahlreichen soliden Tumoren und Lymphomen.

Brustkrebs-Patientinnen oder Prostatakrebspatienten mit muskuloskelettalen Beschwerden unter antihormoneller Therapie 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.

Nach Bestimmung des Vitamin- D- Status sollte ein Vitamin- D- Mangel behoben werden, wobei optimale Plasmaspiegel (25- OH-D) von 40-60 ng/ml bzw. 100-150 nmol/l empfohlen sind. Höhere Werte sollten nicht angestrebt werden, da in einigen Studien das Risiko für das Entstehen von Melanomen und nicht melanomatösen Hauttumoren, Prostatakarzinomen und hämatologischen Malignomen erhöht war (de Gruijl, 2018; Vojdeman, 2019; Travis, 2019; Albanes, 2011; Meyer, 2013) bzw. Hinweise auf einen ungünstigeren Verlauf bei Tumorerkrankungen bestehen (Mammakarzinom; Kanstrup (2020)).

Tabellarische Übersicht

	Höherer Vitamin D Spiegel im Blut	Gezielte Vitamin D Gabe
Positiver Effekt hinsichtlich Prävention	<ul style="list-style-type: none"> Allgemeine Krebsinzidenz (de Gruijl, 2018; Han, 2019) Lungenkarzinom (Vojdeman, 2019; Feng, 2017; Acikgoz, 2020) Erniedrigtes Risiko für ein Prostatakarzinom bei Männern <65 Jahren, die nur ein alkoholisches Getränk pro Tag einnahmen (Stanaland, 2017) Mammakarzinom (Shekarriz-Foumani, 2016; O'Brien, 2017; Voutsadakis, 2020) Globales Krebsrisiko bei Frauen (McDonnell, 2016) Harnblasenkarzinom (Zhao, 2016) Kolorektale Karzinome (Manson, 2020; Heath, 2020; Ekmekcioglu, 2017; Garland, 2017; McCullough, 2019; Gibbs, 2020a; Andersen, 2017) Hämatologische Malignome (Graklanov, 2020) Malignes Melanom, BCC, SCC (Cattaruzza, 2019) Nierenzellkarzinom (Wu, 2020) 	<ul style="list-style-type: none"> Fortgeschrittene Tumorerkrankungen bei Menschen mit einem BMI<25 (Chandler, 2020) Hämatologische Malignome (Ammann, 2017) Mammakarzinom (Selbsteinnahme) (O'Brien, 2017)
Kein Effekt hinsichtlich Prävention	<ul style="list-style-type: none"> Prostatakarzinom (Stroomberg, 2020; Acikgoz, 2020) Lungenkarzinom bei nie rauchenden Frauen (Cheng, 2017) Mammakarzinom (Acikgoz, 2020) Kolorektale Karzinome (Vojdeman, 2019) Karzinome der Harnwege (Vojdeman, 2019) Ovarialkarzinom (Vojdeman, 2019) Corpus uteri-Karzinom (Vojdeman, 2019) Ösophaguskarzinom (Zgaga, 2016) Bronchialkarzinom (Sun, 2018; Wei, 2018) 	<ul style="list-style-type: none"> Mammakarzinom (Vojdeman, 2019; Manson, 2020) Prostatakarzinom (Manson, 2020; Travis, 2019) Kolorektale Karzinome (Manson, 2020) Allgemeine Krebsinzidenz (Scragg, 2019; Manson, 2020) Magenkarzinom (Khayatadeh, 2015) Bronchialkarzinom bei postmenopausalen Frauen (Tao, 2017)

	<ul style="list-style-type: none"> • Mammakarzinom (Acikgoz, 2020) • Prostatakarzinom (Acikgoz, 2020) • Kolorektale Tumoren (Acikgoz, 2020) • Pankreaskarzinom (Zhang, 2017) • HNO-Karzinome (Dudding, 2018) • Gynäkologische Beckentumoren (Yan, 2018) • Nierenzellkarzinom (Kratzer, 2020) 	
Negativer Effekt hinsichtlich Prävention	<ul style="list-style-type: none"> • Gynäkologische Beckentumoren (Vojdeman, 2019) • Hämatologische Malignome (Vojdeman, 2019) • Prostatakarzinom (Albanes, 2011; Meyer, 2013) • Melanom, BCC, SCC (Vojdeman, 2019; Mahamat-Saleh, 2020) • Prostatakarzinom, erhöhtes Risiko für nicht-aggressive Erkrankung (Travis, 2019) • Pankreaskarzinom (van Duijnhoven, 2018) 	
Positiver Effekt hinsichtlich lokaler Kontrolle und Gesamtüberleben	<ul style="list-style-type: none"> • Kolorektale Karzinome (Maalmi, 2014; Maalmi, 2018; Abrahamsson, 2019; Buijs, 2020; Vaughan-Shaw, 2020; Gibbs, 2020b; Fedirko, 2012; Maalmi, 2017; Mohr, 2015; Pilz, 2013; Zgaga, 2014) • Mammakarzinom (Maalmi, 2014; Yao, 2017; Hu, 2018; Micheletti, 2020; Kanstrup, 2020) • Gesamtkarzinommortalität (Weinstein, 2018) • Nierenzellkarzinom (Weinstein, 2018) • Prostatakarzinom (Weinstein, 2018; Mondul, 2016) • Aggressive Prostatakarzinome (Nair-Shalliker, 2020) • Malignes Melanom (Weinstein, 2018; Timerman, 2017) • Bronchialkarzinom (Feng, 2017; Huang, 2017) • Hämatologische Malignome (Radujkovic, 2017; Tracy, 2017) • Harnblasenkarzinom (Ben Fradj, 2020) 	<ul style="list-style-type: none"> • Kolorektale Karzinome (Buijs, 2020) • Hämatologische Malignome (Bittenbring, 2014; Hohaus, 2018) • HNO-Tumoren (Yokosawa, 2018)
Kein oder negativer Effekt hinsichtlich Gesamtüberleben	<ul style="list-style-type: none"> • Prostatakarzinom mit Active Surveillance (Gilbert, 2012) • Lungenkarzinom (Weinstein, 2018) • Mammakarzinom (bei Vitamin D Werten ≥ 99 nmol/L) (Kanstrup, 2020) 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinale Karzinome (Urashima, 2019) • Prostatakarzinom (Wagner, 2013)
Positiver Effekt supportiv	<ul style="list-style-type: none"> • Polyneuropathie durch Paclitaxel (Jennaro, 2020) • Lebensqualität (Koole, 2020) 	<ul style="list-style-type: none"> • Muskulo-skelettale Beschwerden durch Aromataseinhibitoren (Rastelli, 2011; Arul Vijaya Vani, 2016; Khan, 2017) • Kolitis durch Checkpointinhibitoren (Grover, 2020) • Radiogene Mukositis (Bakr, 2020) • Lebensqualität (Inglis, 2020; Bjorkhem-Bergman, 2016)
Kein Effekt supportiv	<ul style="list-style-type: none"> • Radiogene Dermatitis (Mannle, 2020) 	<ul style="list-style-type: none"> • Muskulo-skelettale Beschwerden durch Aromataseinhibitoren Lebensqualität (Niravath, 2019) • Muskulo-skelettale Beschwerden durch Aromataseinhibitoren bei Vitamin D Werten von ≥ 30 und < 50 ng/ml (Shapiro, 2016)

Literatur

1. de Gruijl FR, Wolterbeek R, Pavel S, de Fijter JW, Hamdy NA, Bavinck JNB. Low wintertime pre-diagnostic vitamin D status is associated with an increased risk of internal malignancies in kidney transplant recipients. *Photochemical & Photobiological Sciences* 2018; *17*(12), 1946-1955.
2. Han J, Guo X, Yu X et al. 25-Hydroxyvitamin D and Total Cancer Incidence and Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Nutrients* 2019; *11*(10). doi:10.3390/nu11102295
3. Vojdeman FJ, Madsen CM, Frederiksen K et al. Vitamin D levels and cancer incidence in 217,244 individuals from primary health care in Denmark. *Int J Cancer* 2019; *145*(2), 338-346. doi:10.1002/ijc.32105
4. Scragg RKR. Overview of results from the Vitamin D Assessment (ViDA) study. *J Endocrinol Invest* 2019; *42*(12), 1391-1399. doi:10.1007/s40618-019-01056-z
5. Chandler P, Chen WY, Ajala O et al. Vitamin D supplements and marine omega-3 fatty acids and development of advanced cancer. *Journal of clinical oncology* 2020; *38*(15). doi:<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15-suppl.1510>
6. Manson JE, Bassuk SS, Buring JE, Group VR. Principal results of the VITamin D and OmegaA-3 Trial (VITAL) and updated meta-analyses of relevant vitamin D trials. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020; *198*, 105522. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105522>
7. Heath AK, Hodge AM, Ebeling PR et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and cause-specific mortality in the Melbourne Collaborative Cohort Study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020; *198*, 105612. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105612>
8. Travis RC, Perez-Cornago A, Appleby PN et al. A Collaborative Analysis of Individual Participant Data from 19 Prospective Studies Assesses Circulating Vitamin D and Prostate Cancer Risk. *Cancer Res* 2019; *79*(1), 274-285. doi:10.1158/0008-5472.Can-18-2318
9. Stroomborg HV, Vojdeman FJ, Madsen CM et al. Vitamin D levels and the risk of prostate cancer and prostate cancer mortality. *Acta Oncologica* 2020. doi:<http://dx.doi.org/10.1080/0284186X.2020.1837391>

10. Shekarriz-Foumani R, Khodaie F. The Correlation of Plasma 25-Hydroxyvitamin D Deficiency With Risk of Breast Neoplasms: A Systematic Review. *Iran J Cancer Prev* 2016; 9(3), e4469. doi:10.17795/ijcp-4469
11. McDonnell SL, Baggerly C, French CB et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations ≥ 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. doi:10.1371/journal.pone.0152441
12. O'Brien KM, Sandler DP, Taylor JA, Weinberg CR. Serum Vitamin D and Risk of Breast Cancer within Five Years. *Environ Health Perspect* 2017; 125(7), 077004. doi:10.1289/ehp943
13. Voutsadakis IA. Vitamin D baseline levels at diagnosis of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Hematology/ Oncology and Stem Cell Therapy* 2020. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.hemonc.2020.08.005>
14. 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* 2016; 32(5), 515-523. doi:10.1016/j.nut.2015.10.023
15. 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 (Baltimore)* 2017; 96(45), e8613. doi:10.1097/md.00000000000008613
16. 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* 2017; 28(10), 1053-1063. doi:10.1007/s10552-017-0956-1
17. 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. *Eur J Epidemiol* 2018; 33(1), 67-77. doi:10.1007/s10654-017-0324-1
18. 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* 2017; 110, 42-47. doi:10.1016/j.lungcan.2017.06.002
19. 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 (Baltimore)* 2018; 97(37), e12282. doi:10.1097/md.00000000000012282
20. Acikgoz A, Cimrin D, Ergor G. Effect of serum 25-hydroxyvitamin D level on lung, breast, colorectal and prostate cancers: a nested case-control study. *Eastern Mediterranean health journal = La revue de sante de la Mediterranee orientale = al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit* 2020; 26(7), 794-802. doi:<https://dx.doi.org/10.26719/emhj.20.035>
 21. 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 Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25(6), 877-886. doi:10.1158/1055-9965.epi-15-1162
 22. 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. *J Res Med Sci* 2015; 20(8), 790-796. doi:10.4103/1735-1995.168404
 23. 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. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14(2). doi:10.3390/ijerph14020127
 24. Garland CF, Gorham ED. Dose-response of serum 25-hydroxyvitamin D in association with risk of colorectal cancer: A meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 168, 1-8. doi:10.1016/j.jsbmb.2016.12.003
 25. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ et al. Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. *J Natl Cancer Inst* 2019; 111(2), 158-169. doi:10.1093/jnci/djy087
 26. Gibbs DC, Song M, McCullough ML et al. Association of Circulating Vitamin D With Colorectal Cancer Depends on Vitamin D-Binding Protein Isoforms: A Pooled, Nested, Case-Control Study. *JNCI cancer spectrum* 2020a; 4(1), pkz083. doi:<https://dx.doi.org/10.1093/jncics/pkz083>
 27. 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* 2017; 8(38), 64395-64406. doi:10.18632/oncotarget.18888
 28. van Duijnhoven FJB, Jenab M, Hveem K et al. Circulating concentrations of vitamin D in relation to pancreatic cancer risk in European populations. *Int J Cancer* 2018; 142(6), 1189-1201. doi:10.1002/ijc.31146

29. 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* 2017; 123(21), 4168-4177. doi:10.1002/cncr.30858
30. Graklanov V, Popov V. Vitamin D levels in patients with non-Hodgkin lymphoma/diffuse large B-cell lymphoma, chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma. *The Journal of international medical research* 2020; 48(7), 300060520943421. doi:<https://dx.doi.org/10.1177/0300060520943421>
31. 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. *Int J Cancer* 2018; 143(5), 1029-1036. doi:10.1002/ijc.31377
32. Makitie A, Tuokkola I, Laurell G et al. Vitamin D in Head and Neck Cancer: a Systematic Review. *Current oncology reports* 2020; 23(1), 5. doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s11912-020-00996-7>
33. 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 (Baltimore)* 2018; 97(15), e0360. doi:10.1097/md.00000000000010360
34. Cattaruzza MS, Pisani D, Fidanza L et al. 25-Hydroxyvitamin D serum levels and melanoma risk: a case-control study and evidence synthesis of clinical epidemiological studies. *Eur J Cancer Prev* 2019; 28(3), 203-211. doi:10.1097/cej.0000000000000437
35. Mahamat-Saleh Y, Aune D, Schlesinger S. 25-Hydroxyvitamin D status, vitamin D intake, and skin cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Scientific reports* 2020; 10(1), 13151. doi:<https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-70078-y>
36. Wu J, Yang N, Yuan M. Dietary and circulating vitamin D and risk of renal cell carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology* 2020; 47. doi:<http://dx.doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.0417>
37. Kratzer TB, Weinstein SJ, Albanes D, Mondul AM. Vitamin D binding protein and risk of renal cell carcinoma in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial. *Int J Cancer* 2020; 147(3), 669-674. doi:<https://dx.doi.org/10.1002/ijc.32758>

38. 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. *Eur J Cancer* 2014; 50(8), 1510-1521. doi:10.1016/j.ejca.2014.02.006
39. 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. *Eur J Epidemiol* 2018; 33(11), 1087-1099. doi:10.1007/s10654-018-0428-2
40. 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 Oncol* 2017; 3(3), 351-357. doi:10.1001/jamaoncol.2016.4188
41. 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. *Integr Cancer Ther* 2018; 17(2), 217-225. doi:10.1177/1534735417712007
42. Micheletti PL, de Borba Cecilio da Silva AP, Rech D et al. Low Plasmatic 25-hydroxyvitamin D at Diagnosis is Associated with Axillary Invasion, Chemoresistance and Metastasis in Women with Breast Cancer. *Archives of medical research* 2020; 51(6), 542-547. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.05.014>
43. Kanstrup C, Teilum D, Rejnmark L et al. 25-Hydroxyvitamin D at time of breast cancer diagnosis and breast cancer survival. *Breast Cancer Res Treat* 2020; 179(3), 699-708. doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s10549-019-05486-4>
44. Olumi AF. Commentary on "randomized clinical trial of vitamin D3 doses on prostatic vitamin D metabolite levels and Ki67 labeling in prostate cancer patients." Wagner D, Trudel D, Van der Kwast T, Nonn L, Giangreco AA, Li D, Dias A, Cardoza M, Laszlo S, Hersey K, Klotz L, Finelli A, Fleshner N, Vieth R, Department of Nutritional Sciences, University of Toronto, Ontario, Canada.: *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(4):1498-507 [Epub 2013 Mar 5]. *Urol Oncol* 2014; 32(2), 210. doi:10.1016/j.urolonc.2013.08.021
45. 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* 2012; 23(4), 575-588. doi:10.1007/s10552-012-9919-8

46. 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. *J Clin Oncol* 2011; 29(16), 2191-2198. doi:10.1200/jco.2010.32.8815
47. 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* 2006; 106(10), 2136-2142. doi:10.1002/cncr.21890
48. Mondul AM, Weinstein SJ, Moy KA, Mannisto S, Albanes D. Circulating 25-Hydroxyvitamin D and Prostate Cancer Survival. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25(4), 665-669. doi:10.1158/1055-9965.epi-15-0991
49. Nair-Shalliker V, Bang A, Egger S et al. Post-treatment levels of plasma 25- and 1,25-dihydroxy vitamin D and mortality in men with aggressive prostate cancer. *Scientific reports* 2020; 10(1), 7736. doi:<https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-62182-w>
50. 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. *Bull Cancer* 2017; 104(7-8), 675-682. doi:10.1016/j.bulcan.2017.05.001
51. Urashima M, Ohdaira H, Akutsu T et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Relapse-Free Survival Among Patients With Digestive Tract Cancers: The AMATERASU Randomized Clinical Trial. *Jama* 2019; 321(14), 1361-1369. doi:10.1001/jama.2019.2210
52. Akutsu T, Okada S, Hirooka S et al. Effect of Vitamin D on Relapse-Free Survival in a Subgroup of Patients with p53 Protein-Positive Digestive Tract Cancer: A Post Hoc Analysis of the AMATERASU Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020; 29(2), 406-413. doi:<https://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0986>
53. Urashima M, Okuyama M, Akutsu T, Ohdaira H, Kaji M, Suzuki Y. Effect of Vitamin D Supplementation on Survival of Digestive Tract Cancer Patients with Low Bioavailable 25-Hydroxyvitamin D levels: A Post Hoc Analysis of the AMATERASU Randomized Clinical Trial. *Cancers* 2020; 12(2). doi:<https://dx.doi.org/10.3390/cancers12020347>
54. 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* 2018; 10(7). doi:10.3390/nu10070896
55. Abrahamsson H, Porojnicu AC, Lindstrom JC et al. High level of circulating vitamin D during neoadjuvant therapy may lower risk of metastatic progression in high-risk rectal cancer. *BMC Cancer* 2019; 19(1), 488. doi:10.1186/s12885-019-5724-z
 56. Buijs LF, Dunlop MG, Vaughan-Shaw PG. Vitamin D supplementation and colorectal cancer survival: Systematic review and meta-analysis. *Colorectal Disease* 2020; 22(SUPPL 1), 47. doi:<http://dx.doi.org/10.1111/codi.15169>
 57. Vaughan-Shaw PG, Buijs LF, Blackmur JP et al. The effect of vitamin D supplementation on survival in patients with colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British journal of cancer* 2020; 123(11), 1705-1712. doi:<https://dx.doi.org/10.1038/s41416-020-01060-8>
 58. Gibbs DC, Bostick RM, McCullough ML et al. Association of prediagnostic vitamin D status with mortality among colorectal cancer patients differs by common, inherited vitamin D-binding protein isoforms. *Int J Cancer* 2020b; 147(10), 2725-2734. doi:<https://dx.doi.org/10.1002/ijc.33043>
 59. Bittenbring J, ouml, rg T. 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. doi:10.1200/JCO.2013.53.4537
 60. Radujkovic A, Kordelas L, Krzykalla J et al. Pretransplant Vitamin D Deficiency Is Associated With Higher Relapse Rates in Patients Allografted for Myeloid Malignancies. *J Clin Oncol* 2017; 35(27), 3143-3152. doi:10.1200/jco.2017.73.0085
 61. 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 J* 2017; 7(8), e595. doi:10.1038/bcj.2017.70
 62. Hohaus S, Tisi MC, Bellesi S et al. Vitamin D deficiency and supplementation in patients with aggressive B-cell lymphomas treated with immunochemotherapy. *Cancer Med* 2018; 7(1), 270-281. doi:10.1002/cam4.1166

63. Borchmann S, Cirillo M, Goergen H et al. Pretreatment vitamin D deficiency is associated with impaired progression-free and overall survival in Hodgkin lymphoma. *Journal of clinical oncology* 2019; 37(36), 3528-3537.
64. Eicher F, Mansouri Taleghani B, Schild C, Bacher U, Pabst T. Reduced survival after autologous stem cell transplantation in myeloma and lymphoma patients with low vitamin D serum levels. *Hematological oncology* 2020; 38(4), 523-530.
65. Timerman D, McEnery-Stonelake M, Joyce CJ et al. Vitamin D deficiency is associated with a worse prognosis in metastatic melanoma. *Oncotarget* 2017; 8(4), 6873-6882. doi:10.18632/oncotarget.14316
66. 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. *Laryngoscope* 2018; 128(11), E371-e376. doi:10.1002/lary.27256
67. Ben Fradj MK, Bibi M, Hammami MB, Kallel A, Nouira Y, Feki M. Low Plasma 25-Hydroxyvitamin D at Diagnosis Predicts Poor Outcomes in Patients with Bladder Cancer: A Prospective Cohort Study. *Nutrition and Cancer* 2020, 1-7. doi:<http://dx.doi.org/10.1080/01635581.2020.1737150>
68. 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 Res Treat* 2011; 129(1), 107-116. doi:10.1007/s10549-011-1644-6
69. 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. *Clin Chim Acta* 2016; 459, 53-56. doi:10.1016/j.cca.2016.05.020
70. Shapiro AC, Adlis SA, Robien K et al. Randomized, blinded trial of vitamin D3 for treating aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms (AIMSS). *Breast Cancer Res Treat* 2016; 155(3), 501-512. doi:10.1007/s10549-016-3710-6
71. 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 Res Treat* 2017; 166(2), 491-500. doi:10.1007/s10549-017-4429-8
72. Niravath P, Hilsenbeck SG, Wang T et al. Randomized controlled trial of high-dose versus standard-dose vitamin D3 for prevention of aromatase inhibitor-

- induced arthralgia. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 177(2), 427-435. doi:10.1007/s10549-019-05319-4
73. Inglis JE, Fernandez ID, van Wijngaarden E et al. Effects of High-Dose Vitamin D Supplementation on Phase Angle and Physical Function in Patients with Prostate Cancer on ADT. *Nutrition and Cancer* 2020. doi:<http://dx.doi.org/10.1080/01635581.2020.1819348>
74. Grover S, Dougan M, Tyan K et al. Vitamin D intake is associated with decreased risk of immune checkpoint inhibitor-induced colitis. *Cancer* 2020; 126(16), 3758-3767. doi:<https://dx.doi.org/10.1002/cncr.32966>
75. Jennaro TS, Fang F, Kidwell KM et al. Vitamin D deficiency increases severity of paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Breast Cancer Res Treat* 2020; 180(3), 707-714. doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s10549-020-05584-8>
76. Mannle H, Momm F, Munstedt K. Vitamin D and selenium blood levels and acute skin toxicity during radiotherapy for breast cancer. *Complementary therapies in medicine* 2020; 49, 102291. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102291>
77. Bakr IS, Zaki AM, El-Moslemany RM, Elsaka RO. Vitamin D oral gel for prevention of radiation-induced oral mucositis: A randomized clinical trial. *Oral Diseases* 2020. doi:<http://dx.doi.org/10.1111/odi.13650>
78. Hoffmann MR, Senior PA, Mager DR. Vitamin D supplementation and health-related quality of life: a systematic review of the literature. *J Acad Nutr Diet* 2015; 115(3), 406-418. doi:10.1016/j.jand.2014.10.023
79. Bjorkhem-Bergman L, Bergman P. Vitamin D and patients with palliative cancer. *BMJ Support Palliat Care* 2016; 6(3), 287-291. doi:10.1136/bmjspcare-2015-000921
80. Koole JL, Bours MJL, van Roekel EH et al. Higher Serum Vitamin D Concentrations Are Longitudinally Associated with Better Global Quality of Life and Less Fatigue in Colorectal Cancer Survivors up to 2 Years after Treatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020; 29(6), 1135-1144. doi:<https://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-1522>
81. Billington EO, Burt LA, Rose MS et al. Safety of high-dose Vitamin D supplementation: Secondary analysis of a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2020; 105(4), 1261-1273. doi:<http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgz212>

82. 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 Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20(9), 1850-1860. doi:10.1158/1055-9965.epi-11-0403
83. 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. *Am J Clin Nutr* 2013; 97(1), 147-154. doi:10.3945/ajcn.112.039222
84. Stanaland M, Jiroutek MR, Holland MA. Study of the association between serum vitamin D levels and prostate cancer. *Mil Med* 2017; 182(5-6), e1769-e1774.
85. 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 Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26(8), 1242-1247. doi:10.1158/1055-9965.Epi-17-0133
86. 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. doi:10.1158/1055-9965.EPI-11-1065
87. 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. *Eur J Epidemiol* 2017; 32(11), 961-971. doi:10.1007/s10654-017-0298-z
88. Mohr SB, Gorham ED, Kim J, Hofflich H, Cuomo RE, Garland CF. Could vitamin D sufficiency improve the survival of colorectal cancer patients? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015; 148, 239-244. doi:10.1016/j.jsbmb.2014.12.010
89. Pilz S, Kienreich K, Tomaschitz A et al. Vitamin D and cancer mortality: systematic review of prospective epidemiological studies. *Anticancer Agents Med Chem* 2013; 13(1), 107-117.
90. Zgaga L. Plasma Vitamin D Concentration Influences Survival Outcome After a Diagnosis of Colorectal Cancer. *Journal of clinical oncology* 2014; 32(23), 2430-2439. doi:10.1200/JCO.2013.54.5947
91. 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. doi:10.1210/jc.2012-4019

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.