

Faktenblatt: Vitamin D

November 2022

Methode/ 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.

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.

Zur Methodik dieses Faktenblattes

Für die Bewertung der Studien zur Prävention ist grundsätzlich zu berücksichtigen, wie die Autoren die Spiegel kategorisiert haben. Häufig werden Tertile, Quartile oder Quintile verwendet, die allerdings von den Werten in der Bevölkerung abhängen. Wenn nur wenige Probanden normale Werte erreichen, dann liegen die meisten Teilnehmer zu niedrig und deshalb findet sich evtl. kein Einfluss der verschiedenen Stufen, da alle zu niedrig sind.

Bei Supplementationsstudien ist zu beachten, ob Vitamin D3 nur bei Patienten mit einem Mangel eingesetzt wurde und ob gemessen wurde, ob und wenn ja bei wie vielen Patienten ein Spiegel im Normbereich erreicht wurde. Von einem Spiegel im Normbereich kann man ab 50nmol/l bzw. 20ng/ml sprechen. Studien, die diese Daten nicht gemessen haben oder nicht berichtet haben, wurden deshalb nicht in das Faktenblatt aufgenommen.

Für die Bewertung der Zuverlässigkeit der Aussagen ist außerdem zu berücksichtigen, welche Follow-up Zeiten in den Studien berichtet werden. Kurze Zeiten mit wenigen Jahren dürften kaum einen Einfluss auf die Tumorinzidenz haben.

Tumorprävention

Allgemeine Krebsinzidenz

In epidemiologischen Studien ergaben sich für die allgemeine Krebsinzidenz bisher folgende Ergebnisse:

- Bei 1112 Patienten nach Nierentransplantation gingen niedrige Vitamin D Spiegel im ersten Quartal des Jahres (Januar-März) 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).
- Das Risiko für eine Krebserkrankung ist nur gering mit dem Vitamin D Spiegel assoziiert (RR=0,86; 95% CI 0,73-1,02; $I^2=70,8\%$; $p=0,001$) (Metaanalyse aus 8 prospektiven Kohortenstudien; 70.018 Teilnehmer). 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; $I^2=48,8\%$, $p=0,012$) (Han, 2019).
- Es wurden keine Assoziationen zwischen einer schrittweisen Erhöhung von 10 nmol/L Vitamin D und der Inzidenz von Brust-, Kolorektal-, Harn-, 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).
- Höhere Werte von 25-OH-Vitamin D im Serum waren signifikant mit einem erhöhten Risiko für Krebs und schwere Krebserkrankungen verbunden, dies wurde jedoch vollständig durch ein erhöhtes Risiko für Hautkrebs verursacht (Q4 vs. Q1: HR = 2,56, 95 % KI 1,70 bis 3,86, $p<0,01$) (Yang, 2022).

Prostatakarzinom

In epidemiologischen Studien ergaben sich für das Risiko von Prostatakarzinom bisher folgende Ergebnisse:

- Die 25(OH)D Konzentration ist positiv mit dem Risiko für ein Prostatakarzinom assoziiert (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).
- Es wurde kein Zusammenhang zwischen Serum-Vitamin D und dem PCa-Risiko gefunden. 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. 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 epidemiologischen Studien ergaben sich für das Risiko von Mammakarzinom bisher folgende Ergebnisse:

- Bei Frauen ein erniedrigtes globales Krebsrisiko bei 25 (OH)- D- Spiegeln ≥ 40 ng/ml (McDonnell, 2016).
- 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).

Harnblasenkarzinom

In epidemiologischen Studien ergaben sich für das Risiko von Harnblasenkarzinom bisher folgende Ergebnisse:

- Ein 25 (OH)- D- Spiegel ≥ 74 nmol/L (entspricht 29,6 ng/ml) war mit einem 60% verringerten Risiko für ein Harnblasenkarzinom verbunden (systematisches Review mit Metaanalyse mit dem Einschluss von 14 Artikeln (n=181514, 5267 Fälle)) (Zhao, 2016).
- Der 25-OHD-Ausgangswert war bei Patienten mit schlechtem Ergebnis niedriger (12,2 +/- 7,44 vs. 16,7 +/- 10,6 ng/ml; $p < 0,001$). Die multiajustierte HR (95% KI) 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 nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs (Ben Fradj, 2021).

Bronchialkarzinom

In epidemiologischen Studien ergaben sich für das Risiko von Bronchialkarzinom bisher folgende Ergebnisse:

- Bei den höchsten 25 (OH)- D - Spiegeln zeigte sich ein verringertes Lungenkrebsrisiko und eine verringerte Lungenkrebsassoziierte Mortalität ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben (Metaanalyse aus 17 Studien (n=138858, 4368 Fälle)) (Feng, 2017).
- Der Vergleich zwischen dem höchstem und niedrigstem 25-(OH) D Spiegel zeigte keine Assoziationen zwischen Vitamin D Aufnahme und dem Lungenkrebsrisiko. 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 (Metaanalyse wurden die Daten aus 16 Studien) (Wei, 2018).
- Es gab einen inversen Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D-Spiegel und dem Lungenkrebsrisiko, hingegen nicht für Brust-, Dickdarm- und Prostatakrebs (Acikgoz, 2020).
- Das Lungenkrebsrisiko (RR: 0,915, 95% CI: 0,849–0,986) und die Sterblichkeit (RR: 0,718, 95% CI: 0,530–0,973) von Lungenkrebs waren aufgrund des hohen zirkulierenden 25(OH)D-Spiegels signifikant verringert. Obwohl die getrennte Einnahme von Vitamin D (RR: 0,909, 95% CI: 0,801–1,031) und Calcium (RR: 0,890, 95% CI: 0,741–1,070) keine schützende Wirkung auf Lungenkrebs zeigte, verringerte die Kombinationsergänzung von Vitamin D und Calcium signifikant das Auftreten von Lungenkrebs (RR: 0,811, 95% CI: 0,659–0,999)

(systematisches Review mit Metanalyse aus 40 Studien mit 58.625 Fällen)
(Sun, 2021).

Ösophaguskarzinom

In epidemiologischen Studien ergaben sich für das Risiko von Ösophaguskarzinom bisher folgende Ergebnisse:

- Es zeigte sich kein Einfluss des Vitamin D Status auf das Risiko für ein Ösophaguskarzinom (systematisches Review mit Einschluss von 15 Artikeln) (Zgaga, 2016).

Magenkarzinom

In epidemiologischen Studien ergaben sich für das Risiko von Magenkarzinom bisher folgende Ergebnisse:

- Es fanden sich keine Korrelation zwischen der Vitamin D Aufnahme bzw. dem 25- Hydroxy Vitamin D Spiegel und dem Risiko für die Entstehung eines Magenkarzinoms (Metaanalyse mit systematischem Review) (Khayatzadeh, 2015).
- Die Vitamin-D-Spiegel bei Patienten mit Adenokarzinom des Magens (13,83 +/- 5,97 ng/ml) waren signifikant niedriger ($p < 0,0001$) als in der Kontrollgruppe (29,15 +/- 4,13 ng/ml). Vitamin-D-Mangel wurde in 88% der Fälle und in 3% der Kontrollen festgestellt. Bei den Patienten mit Adenokarzinom des Magens hatten Alter, T-Stadium und klinisches Stadium eine signifikant umgekehrte Beziehung zum Vitamin-D-Spiegel. Fälle mit Fernmetastasen und Fälle mit Schmerzen hatten signifikant niedrigere Vitamin-D-Spiegel im Vergleich zu den Fällen ohne Fernmetastasen bzw. ohne Schmerzen (Kevin, 2021).

Kolorektale Karzinome

In epidemiologischen Studien ergaben sich für das Risiko von kolorektalen Tumoren bisher folgende Ergebnisse:

- Es 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 (systematisches Review) (Ekmekcioglu, 2017).

- Es besteht 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 (Metaanalyse aus 15 Studien) (Garland, 2017).
- Höhere zirkulierende 25(OH)D Werte sind mit einem statistisch signifikanten, wesentlich geringeren Darmkrebsrisiko bei Frauen und einem nicht statistisch signifikanten geringeren Risiko bei Männern assoziiert. 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 kolorektalen Karzinom ist je nach der Isoform des Vitamin D-bindenden Proteins unterschiedlich. Patienten mit einem kolorektalen Karzinom 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 kolorektalen Karzinom -Prävention profitieren (Gibbs, 2020).
- Beim Vergleich von der höchsten mit der niedrigsten Kategorie zeigte sich ein um 39% geringeres Risiko zwischen den Werten von Gesamt-25(OH)D und Kolorektales Krebs-Risiko (OR (95% KI): 0,61 (0,52; 0,71); 11 Studien) in der Fall-Kontroll-Gruppe Studien; während es ein um 20% reduziertes Kolorektales Krebs-Risiko in prospektiven Kohortenstudien (HR (95% KI): 0,80 (0,66; 0,97); 6 Studien) gab. Die Ergebnisse bei Frauen spiegelten die Hauptergebnisse wider, während die Ergebnisse bei Männern in beiden Analysen nicht signifikant waren (systematischen Review und Metaanalyse) (Fernandez de la Puente, 2021).

Kopf-Hals Karzinome

In epidemiologischen Studien ergaben sich für das Risiko von Kopf-Hals-Karzinom bisher folgende Ergebnisse:

- In zwei Studien wurde ein umgekehrter Zusammenhang zwischen dem 25 (OH)- D- Spiegel und dem Kopf- und Halstumor-Risiko festgestellt, während zwei weitere prospektive Kohortenstudien keinen Zusammenhang zwischen 25(OH)D und dem Kopf- und Halstumor-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).

- Die gepoolte Odds Ratio (OR) der Teilnehmer mit dem Genotyp ff betrug 0,77 (95% KI: 0,61 bis 0,97) und 0,75 (0,58 bis 0,97). Ein ähnlicher Trend wurde beim Vergleich von tt mit Tt + TT oder TT festgestellt, wobei OR (95 % KI) 0,70 (0,55 bis 0,90) und 0,72 (0,55 bis 0,95) betrug. Es wurde keine signifikante Assoziation zwischen BsmI-Polymorphismus und Kopf-Hals-Krebs identifiziert. Darüber hinaus war die OR der Kopf-Hals-Krebs-Inzidenz 0,77 (0,65 bis 0,92) für Teilnehmer mit Vitamin-D-Einnahme gegenüber denen mit einer regelmäßigen Ernährung. Hohe Konzentrationen von zirkulierendem 25-Hydroxyvitamin D (25-OHD) verringerten signifikant um 32% die Kopf-Hals-Krebs-Inzidenz (OR (95 % KI): 0,68 (0,59 bis 0,78)) und erhöhten das Kopf-Hals-Krebs-Überleben (gepoolte Hazard Ratio 1,13, 1,05 bis 1,22) während einer Nachbeobachtung von 4-5 Jahren. Hohe Konzentrationen von zirkulierendem 25-OHD bei Patienten mit Kopf-Hals-Krebs führten zu einem verringerten Mortalitätsrisiko auf 0,75 (0,60 bis 0,94), da sich die Nachbeobachtung auf 8–12 Jahre erstreckt (systematisches Review mit Meta-Analyse aus 16 Studien; 81.908 Teilnehmern) (Pu, 2021).

Gynäkologische Beckentumoren

In epidemiologischen Studien ergaben sich für das Risiko von Gynäkologische Beckentumoren bisher folgende Ergebnisse:

- Keine sichere Assoziation zwischen Vitamin D-Mangel und der Tumorinzidenz (Metaanalyse aus 8 Studien (2391 Patientinnen und 5798 Kontrollen)) (Yan, 2018).

Hauttumoren (Malignes Melanom, Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom der Haut)

In epidemiologischen Studien ergaben sich für das Risiko von Hauttumoren bisher folgende Ergebnisse:

- Unzureichender Vitamin-D-Serumspiegel von <20 ng/ml ist positiv mit dem Melanomrisiko korreliert (OR 0,13; 95% CI 0,06-0,27, p<0,001). Es scheint ein Trend mit einem verringerten Melanomrisiko vorhanden zu sein, wenn sich der

Vitamin-D-Serumspiegel mit >30 ng/ml normalen Werten nähert (Cattaruzza, 2019).

- Der zirkulierende 25- (OH)- D- Spiegel geht 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)) einher. 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 (systematisches Review mit Metaanalyse aus 13 prospektive Studien) (Mahamat-Saleh, 2020).
- Es fällt auf, dass es einen höheren Prozentsatz von Personen mit Vitamin-D-Defiziten gab, die keinen Hautkrebs hatten (66%), als Patienten mit Defiziten mit diesen Arten von Hautkrebs (34%). Bei Anpassung des Modells an Alter und Geschlecht erhöhten Vitamin-D-Werte über 18 ng/ml das Risiko, an hellem Hautkrebs zu erkranken, um fast das 7-Fache (aOR: 6,94, 95 %-KI [1,55–31,11], p = 0,01) (Morgado-Aguila, 2021).
- Die Vitamin-D-, Vitamin-D-bindendem Protein (VDBP)- und Vitamin-D-Rezeptor (VDR)-Expressionsspiegel waren bei Basalzellkarzinoms-Patienten statistisch signifikant niedriger (16,8 +/- 9,65 ng/ml, 275,8 +/- 206,7 ng/ml bzw. 0,49 +/- 0,35) als bei Kontrollen (22,7 +/- 11,3 ng/ml, 429,7 +/- 248,1 ng/ml, 1,02 +/- 0,07) (P=0,027, 0,12 bzw. 0,001). Darüber hinaus war die relative VDR-Expression in Basalzellkarzinoms-Gewebe statistisch signifikant niedriger als in nicht-läsionaler Haut von Patienten (0,644 +/- 0,234) (p = 0,001) (Nagui, 2022).

Nierenzellkarzinom

In Epidemiologischen Studien ergaben sich für das Risiko von Nierenzellkarzinom bisher folgende Ergebnisse:

- Personen mit höherer Vitamin D-bindenden Protein (DBP)-Serumkonzentrationen hatten 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 Nierenzellkarzinom-Risiko zu ermitteln und um festzustellen, ob verschiedene DBP-Phänotypen

unterschiedlich mit dem Nierenzellkarzinom-Risiko assoziiert sein könnten (Kratzer, 2020).

Hepatozelluläres Karzinom

In Epidemiologischen Studien ergaben sich für das Risiko von Hepatozelluläres Karzinom bisher folgende Ergebnisse:

- Gemäß der gepoolten HR hatten die Probanden mit den höchsten Serumkonzentrationen von Vitamin D ein um 47% geringeres Leberkrebsrisiko als die Probanden mit den niedrigsten Serumkonzentrationen von Vitamin D (gepoolte HR: 0,53, 95% KI: 0,41-0,68; $p < 0,001$). Es gab keine signifikante Heterogenität zwischen den Studien ($p = 0,431$, $I^2 = 0,0$). Die gepoolte HR aus dem Dosis-Wirkungs-Modell mit zufälligen Effekten zeigte eine indirekte signifikante lineare Assoziation zwischen Vitamin D und dem Leberkrebsrisiko (coef = -0,017, $p < 0,001$). Es gab jedoch keine signifikante nichtlineare Dosis-Wirkungs-Assoziation zwischen Serum-Vitamin D und dem Leberkrebsrisiko (coef = -0,0001, $p = 0,342$) (systematisches Review mit Metaanalyse aus 6 Kohortenstudien mit 6357 Teilnehmern) (Zhang, 2021).

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.

Mammakarzinom

In einer bizenrischen Phase-II-Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit einer hochdosierten oralen Vitamin D-Supplementierung zur Vitamin D-Mangelkorrektur bei 44 Patienten mit frühem Brustkrebs (BC), die mit adjuvanten Chemotherapien behandelt wurden erhielten Patienten von Tag 1 von Zyklus 1 bis Tag 1 von Zyklus 5 alle 3 Wochen eine Dosis von 100.000 I.E. 25-OH VD. Der primäre Endpunkt war der Prozentsatz der Patienten, die an Tag 1 von Zyklus 6 (D1C6) eine Normalisierung der Serum-25-OH-VD-Konzentration erreichten. Sekundäre Endpunkte waren Sicherheit,

Vitamin D- und Kalziumparameter zu Studienbeginn und während der Chemotherapie sowie die Identifizierung prädiktiver Biomarker der Vitamin D-Normalisierung auf D1C6. An D1C6 erreichten 21 Patienten (47,7%, 95% KI: 33,0–62,8) eine Vitamin D-Normalisierung. Es wurde keine Vitamin D-bedingte klinische Toxizität berichtet. 13 Patienten (29,5%) zeigten jedoch eine asymptomatische Hyperkalziurie Grad 1, was bei 10 zu einer Unterbrechung der hochdosierten oralen Vitamin D-Supplementierung führte, gefolgt von einer raschen Abnahme der Vitamin D-Konzentration im Serum. Kein klinischer Ausgangsfaktor war prädiktiv für eine Vitamin D-Normalisierung am D1C6 (Chartron, 2021).

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 (Wagner, 2013).

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).

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).

Patienten mit frisch reseziertem Melanom im Stadium II (n = 104) wurden randomisiert und erhielten 3 Jahre lang adjuvant Vitamin D3 (100.000 IE alle 50 Tage) oder Placebo. Der mediane 25-Hydroxy-Vitamin-D (25OHD)-Serumspiegel zu Studienbeginn betrug 18 ng/ml, der Interquartilbereich (IQ) betrug 13-24 ng/ml und 80% der Patienten hatten einen unzureichenden Vitamin-D-Spiegel. Bemerkenswerterweise hatten Patienten mit niedrigem Breslow-Score (< 3 mm) einen doppelten Anstieg der 25OHD-Werte gegenüber dem Ausgangswert, während Patienten mit Breslow-Score \geq 3 mm einen signifikant geringeren Anstieg im Laufe der Zeit aufwiesen. Nach 12 Monaten hatten Patienten mit niedrigen 25OHD-Werten und Breslow-Score \geq 3 mm ein kürzeres krankheitsfreies Überleben ($p = 0,02$) im Vergleich zu Patienten mit Breslow-Score <3 mm und/oder hohen 25OHD-Werten. Bereinigt um Alter und Behandlungsarm betrug die Hazard Ratio für einen Rückfall 4,81 (95 % KI: 1,44–16,09, $p = 0,011$) (Johansson, 2021).

Kopf-Hals-Tumoren

Wir untersuchten die Wirkung einer Vitamin-D3-Injektion auf den Vitamin-D-Status und die klinischen Ergebnisse bei Patienten mit niedrigen Serumspiegeln von 25-

Hydroxyvitamin D [25(OH)D], die sich einer Kraniotomie zur Resektion eines Hirntumors unterzogen. Patienten mit gutartigen Hirntumoren und Serum 25(OH)D-Spiegel ≤ 20 ng/ml wurden randomisiert zwei Gruppen mit einer gleichen Anzahl von Probanden zugeteilt. Die Studiengruppe (n = 30) erhielt vor der Operation eine intramuskuläre Injektion von 300.000 IE Vitamin D3. Die Kontrollgruppe (n = 30) wurde ohne Intervention belassen und beide Gruppen wurden Routinetherapien unterzogen. Am Tag 5 nach der Kraniotomie stiegen die Serum-25(OH)D-Spiegel in der Studiengruppe signifikant an ($p = <0,001$). Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus war in der Studiengruppe signifikant kürzer als in der Kontrollgruppe ($p = 0,01$ bzw. $p = 0,008$) (Hajimohammadebrahim-Ketabforoush, 2021).

Wirksamkeit als supportive Therapie

Bei Patienten, die eine parenterale Ernährung, besteht das Risiko eines Mangels an Vitamin D und anderen Mikronährstoffen. Diese retrospektive Studie untersucht, ob bukkales Vitamin D einen Weg zur Ergänzung von Vitamin D bietet. 17 Patienten wurden identifiziert. Der mittlere Vitamin-D-Spiegel vor der Substitution betrug 28,4 nmol/l, wobei 65% der Patienten einen Vitamin-D-Mangel (< 25 nmol/l) hatten. Die durchschnittliche Dauer der bukkalen Applikation betrug 5 Monate. Nach bukkaler Vitamin-D-Substitution hatte kein Patient einen Vitamin-D-Mangel mehr (Batchelor, 2021).

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 Gelenksbeschwerden 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).

Strahlentherapieinduzierte orale Mukositis

Der Einsatz von Vitamin D zur Behandlung der oralen radiogenen Mukositis wurde in einer dreiarmligen 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, 2021).

Lebensqualität

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).

Verwirrtheit, Polyurie, Polydipsie, Anorexie, Erbrechen und Muskelschwäche sind Symptome einer akuten Vergiftung und stehen im Zusammenhang mit Hyperkalzämie. In unserem Fall stellte sich ein 52-jähriger männlicher Patient mit Bauchschmerzen und Schwäche für zwei Tage in der Notaufnahme vor. In diesem Artikel wollten wir einen Fall mit einer Vitamin-D-Vergiftung präsentieren, die nach der Phytotherapie bei einem Patienten auftritt, der eine chronische lymphatische Leukämie (CLL) zur Richter-Transformation entwickelt hat. Bei einigen Patienten kann die Einnahme einer hohen Dosis Vitamin D in der Vorgeschichte eine Herausforderung darstellen. Bei Patienten mit Hyperkalzämie sollte eine sorgfältige Anamnese erhoben werden, und es sollte eher als „Vitamin-D-Konsum“ denn als „Medikamentenkonsum“ hinterfragt werden, da die Familien die Vitamine nicht als Medikamente annehmen (Biberoglu, 2021).

In einem systematischen Review zu Hinweisen auf eine mögliche 1,25(OH)₂D-vermittelte Hyperkalzämie bei Patienten mit Malignomen wurden 17 Artikel eingeschlossen, die 17 Patienten mit 11 verschiedenen Arten von Malignomen solider Organe beinhalteten. Hyperkalzämie war mit infolge eines erhöhten 1,25(OH)₂D assoziiert. Basierend auf den Kriterien zur Beurteilung der Beweisstärke einer Hyperkalzämie, die durch eine tumorassoziierte erhöhte Produktion von 1,25(OH)₂D vermittelt wird, gab es 4 definitive Fälle und 13 wahrscheinliche Fälle (Charoenngam, 2021).

Konsekutiv neu diagnostizierte 104 Darmkrebspatienten wurden prospektiv eingeschlossen. Die Serum-25-OH-Vitamin-D-Spiegel waren bei 74 Patienten (71,2%) < 20 ng/ml und bei 30 Patienten (28,8%) ≥ 20 ng/ml; und der mittlere Serum-25-OH-Vitamin-D-Spiegel betrug 15,95 (+/- 9,08) ng/ml. Bei Patienten mit postoperativer Wundinfektion und infektiösen Komplikationen waren die 25-OH-Vitamin-D-Spiegel signifikant niedriger als bei Patienten ohne Komplikationen ($p = 0,036$ und $p = 0,026$). Es wurde jedoch kein signifikanter Unterschied in den 25-OH-Vitamin-D-Spiegeln gemäß den gesamten postoperativen Komplikationen nachgewiesen (Balci, 2021).

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 krebopräventiven 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)).

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, Liu S, Cui X, Zhang B 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, Durup D, Olsen A, Hansen L 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. Yang J, Dong Y, Naugler CT, de Koning L. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of cancer in a large community population under investigation for cardiovascular disease: a retrospective cohort study. *BMJ open*. 2022; 12(1): e056543. doi:<https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-056543>
5. Travis RC, Perez-Cornago A, Appleby PN, Albanes D, Joshu CE, Lutsey PL 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
6. Stroomberg HV, Vojdeman FJ, Madsen CM, Helgstrand JT, Schwarz P, Heegaard AM 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>
7. McDonnell SL, Baggerly C, French CB, Baggerly LL, Garland CF, Gorham ED 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

8. 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
9. Zhao Y, Chen C, Pan W, Gao M, He W, Mao R 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
10. 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.* 2021; 73(1): 55-61. doi:<https://dx.doi.org/10.1080/01635581.2020.1737150>
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 (Baltimore).* 2017; 96(45): e8613. doi:10.1097/md.00000000000008613
12. 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
13. 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>
14. Sun K, Zuo M, Zhang Q, Wang K, Huang D, Zhang H. Anti-Tumor Effect of Vitamin D Combined with Calcium on Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrition and Cancer.* 2021; 73(11-12): 2633-2642. doi:<https://dx.doi.org/10.1080/01635581.2020.1850812>
15. 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

16. 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
17. Kevin A, Anandhi A, Lakshminarayanan S, Sureshkumar S, Kamalanathan S. Association between serum 25-hydroxy vitamin D level and gastric adenocarcinoma - a cross sectional study. *Przeglad gastroenterologiczny.* 2021; 16(2): 155-160. doi:<https://dx.doi.org/10.5114/pg.2020.100659>
18. 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
19. 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
20. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, Fedirko V, Wang M, Cook NR 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
21. Gibbs DC, Song M, McCullough ML, Um CY, Bostick RM, Wu K 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.* 2020; 4(1): pkz083. doi:<https://dx.doi.org/10.1093/jncics/pkz083>
22. Fernandez de la Puente M, Babio N, Salas-Salvado J, Boughanem H, Macias-Gonzalez M, Hernandez-Alonso P et al. Circulating vitamin D levels and colorectal cancer risk: A meta-analysis and systematic review of case-control and prospective cohort studies. *Critical reviews in food science and nutrition.* 2021: 1-17. doi:<http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2021.1939649>
23. Makitie A, Tuokkola I, Laurell G, Makitie O, Olsen K, Takes RP 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>
24. Pu Y, Zhu G, Xu Y, Zheng S, Tang B, Huang H et al. Association Between Vitamin D Exposure and Head and Neck Cancer: A Systematic Review With

- Meta-Analysis. *Frontiers in immunology*. 2021; 12: 627226. doi:<https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.627226>
25. Yan L, Gu Y, Luan T, Miao M, Jiang L, Liu Y 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
 26. Cattaruzza MS, Pisani D, Fidanza L, Gandini S, Marmo G, Narcisi A 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
 27. 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>
 28. Morgado-Aguila C, Gil-Fernandez G, Rodriguez-Velasco FJ, Davila-Villalobos OR, Perez-Rey J, Rey-Sanchez P. Vitamin D serum levels and nonmelanoma skin cancer risk. *PeerJ*. 2021; 9. doi:<http://dx.doi.org/10.7717/peerj.12234>
 29. Nagui NA-R, Saleh MA, El Sharkawy DA, El-Daly SM, Khater NH. Evaluation of vitamin D and vitamin D-binding protein levels and vitamin D receptor expression in basal cell carcinoma: A case-control study. *Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society*. 2022; 19(1): 14-20. doi:https://dx.doi.org/10.4103/jewd.jewd_33_21
 30. 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>
 31. Zhang Y, Jiang X, Li X, Gaman M-A, Kord-Varkaneh H, Rahmani J et al. Serum Vitamin D Levels and Risk of Liver Cancer: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Cohort Studies. *Nutrition and Cancer*. 2021; 73(8): 1-9. doi:<https://dx.doi.org/10.1080/01635581.2020.1797127>
 32. Chartron E, Firmin N, Touraine C, Chapelle A, Legouffe E, Rifai L et al. A Phase II Multicenter Trial on High-Dose Vitamin D Supplementation for the Correction of Vitamin D Insufficiency in Patients with Breast Cancer Receiving Adjuvant

- Chemotherapy. Nutrients. 2021; 13(12).
doi:<https://dx.doi.org/10.3390/nu13124429>
33. Wagner D, Trudel D, Van der Kwast T, Nonn L, Giangreco AA, Li D et al. Randomized clinical trial of vitamin D3 doses on prostatic vitamin D metabolite levels and ki67 labeling in prostate cancer patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013; 98(4): 1498-1507.
 34. Urashima M, Ohdaira H, Akutsu T, Okada S, Yoshida M, Kitajima M 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
 35. Akutsu T, Okada S, Hirooka S, Ikegami M, Ohdaira H, Suzuki Y 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>
 36. 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>
 37. Timerman D, McEnery-Stonelake M, Joyce CJ, Nambudiri VE, Hodi FS, Claus EB 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
 38. Johansson H, Spadola G, Tosti G, Mandala M, Minisini AM, Queirolo P et al. Vitamin D Supplementation and Disease-Free Survival in Stage II Melanoma: A Randomized Placebo Controlled Trial. *Nutrients*. 2021; 13(6). doi:<https://dx.doi.org/10.3390/nu13061931>
 39. Hajimohammadebrahim-Ketabforoush M, Shahmohammadi M, Keikhaee M, Eslamian G, Vahdat Shariatpanahi Z. Single high-dose vitamin D3 injection and clinical outcomes in brain tumor resection: A randomized, controlled clinical trial. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2021; 41: 153-159. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.11.027>
 40. Batchelor S, Gemmell L, Kirk C, Mountford C, Thompson N. The effectiveness of buccal Vitamin D replacement in patients requiring home parenteral nutrition.

- Clinical Nutrition ESPEN. 2021; 42: 153-157.
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.01.047>
41. Rastelli AL, Taylor ME, Gao F, Armamento-Villareal R, Jamalabadi-Majidi S, Napoli N 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
 42. 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
 43. Shapiro AC, Adlis SA, Robien K, Kirstein MN, Liang S, Richter SA 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
 44. Khan QJ, Kimler BF, Reddy PS, Sharma P, Klemp JR, Nydegger JL 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
 45. Niravath P, Hilsenbeck SG, Wang T, Jiralerspong S, Nangia J, Pavlick A 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
 46. 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.* 2021; 27(5): 1197-1204. doi:<https://dx.doi.org/10.1111/odi.13650>
 47. Koole JL, Bours MJL, van Roekel EH, Breedveld-Peters JJJ, van Duijnhoven FJB, van den Ouweland J 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>

48. Billington EO, Burt LA, Rose MS, Davison EM, Gaudet S, Kan M 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>
49. Biberoglu S, Cakmak F, Ozkan S, Ikizceli I, Ipekci A. Vitamin D Poisoning; Hypercalcemia in a Case with Richter Transformation. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. 2021; 92(S1): e2021146. doi:<https://dx.doi.org/10.23750/abm.v92iS1.9923>
50. Charoenngam N, Ponvilawan B, Rujirachun P, Wattanachayakul P. 1,25-dihydroxyvitamin D-mediated hypercalcemia associated with solid organ malignancy: a systematic review. *Minerva endocrinology*. 2021. doi:<http://dx.doi.org/10.23736/S2724-6507.21.03508-9>
51. Balci B, Kilinc G, Calik B, Aydin C. The association between preoperative 25-OH vitamin D levels and postoperative complications in patients undergoing colorectal cancer surgery. *BMC surgery*. 2021; 21(1): 369. doi:<https://dx.doi.org/10.1186/s12893-021-01369-y>
52. Albanes D, Mondul AM, Yu K, Parisi D, Horst RL, Virtamo J 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
53. 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
54. Kanstrup C, Teilum D, Rejnmark L, Biggaard JV, Eiken P, Kroman N 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>

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.