

Faktenblatt: Vitamin D

August 2023

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.

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 Tumorzinzidenz haben.

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.

Wirksamkeit in Bezug auf den Verlauf der Tumorerkrankung

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- Spiegel (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).

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).

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 ≥ 3 mm einen signifikant geringeren Anstieg im Laufe der Zeit aufwiesen. Nach 12 Monaten hatten Patienten mit niedrigen 25OHD-Werten und Breslow-Score ≥ 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).

Mammakarzinom

In einer bizenitrischen 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).

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).

Fatigue

In einer prospektiven Studie wurden 89 postmenopausale Frauen mit HR+ frühem Brustkrebs aufgenommen, die eine adjuvante Therapie mit Aromatasehemmern (AI) erhielten. Der 25(OH)D-Serumspiegel wurde bestimmt, wobei ein Cut-off-Punkt über 75 nmol/L als ausreichend angesehen wurde. Bei Studienbeginn klagten 36% (n = 32) der Frauen über Fatigue. Die Assoziation zwischen 25(OH)D und Fatigue war nicht signifikant (Custodio, 2022).

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).

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).

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).

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).

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%) \geq 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 krebspräventiven 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 (Albanes, 2011; de Gruijl, 2018; Meyer, 2013; Travis, 2019; Vojdeman, 2019) bzw. Hinweise auf einen ungünstigeren Verlauf bei Tumorerkrankungen bestehen (Mammakarzinom; Kanstrup (2020)).

Literatur

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.

6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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).
10. Custodio IDD, Nunes FSM, Lima MTM, de Carvalho KP, Alves DS, Chiaretto JF et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and cancer-related fatigue: associations and effects on depression, anxiety, functional capacity and health-related quality of Life in breast cancer survivors during adjuvant endocrine therapy. *BMC Cancer*. 2022; 22(1): 860.
11. 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.
12. 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.
13. 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).
14. 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.

15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Timmerman 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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).
 25. 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.
 26. 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.

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.