

Faktenblatt: Vitamin D

Oktober 2020

Methode/ Substanz

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

Tumorprävention

Allgemeine Krebsinzidenz

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

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

Eine aktuelle 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; I(2) = 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% KI: 0,71, 0,93; I² = 48,8%, p = 0,012) (Han, 2019).

In einer aktuellen randomisierten placebokontrollierten Studie mit 2x2 faktoriellem Design erhielten 25.871 Teilnehmer in den USA Vitamin D3 2000 IU und Omega-3 Fettsäuren 1 g täglich. Die primären Endpunkte waren invasive Karzinome oder kardiovaskuläre Ereignisse. Es konnte keine niedrigere Erkrankungsrate an Karzinomen festgestellt werden (HR 0,96; 95% CI 0,88 - 1,06; p=0,47). Dies gilt auch für die krebsbedingte Mortalität, die Inzidenz von Mammakarzinomen, Prostatakarzinomen und kolorektalen Karzinomen (Manson 2019)³. Allerdings wurden in die Studie nicht nur Menschen mit Vitamin D-Mangel eingeschlossen und die Spiegel wurden nicht gemessen.

In einer randomisierten placebokontrollierten doppelverblindeten 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 gesamte Tumorratenachgewiesen werden. Positiv waren die Resultate aber für die Knochenmineraldichte und die arterielle Funktion bei Teilnehmern mit niedrigen 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegeln sowie für die Lungenfunktion bei Dauerrauchern (insbesondere bei Vitamin-D-Mangel) (Scragg, 2019). Allerdings wurden in die Studie nicht nur Menschen mit Vitamin D-Mangel eingeschlossen und die Spiegel wurden nicht gemessen.

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 Mamma-, kolorektalen-, Urothel-, Ovarial- oder Endometriumkarzinomen 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).

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).

Prostatakarzinom

Zwei Fallkontrollstudien zeigten eine Erhöhung des Risikos für ein Prostatakarzinom bei höheren Vitamin- D- Spiegel (Albanes, 2011; Meyer, 2013).

In einer Fall- Kontroll- Studie (1760 gesunde Männer, 190 Männer mit PC) war ein erniedrigter 25 (OH)-D- Spiegel von < 30 ng/ ml mit einer höheren histologischen Aggressivität von Prostatakarzinomen verbunden (Nyame, 2016).

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 Trend < 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 IV, Metastasierung oder Tod durch Prostatakrebs (OR 0,95; 95% CI 0,78-1,15). Die Autoren verweisen auf den möglichen Detektions-Bias für nicht aggressive Karzinome (Travis, 2019).

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).

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).

Ösophaguskarzinom

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

Harnblasenkarzinom

In einer systematischen Review mit Metaanalyse mit dem Einschluss von 14 Artikeln (n= 181514, 5267 Fälle mit Harnblasenkarzinom) zeigte sich, dass ein 25 (OH)- D- Spiegel ≥ 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 doppelblinde placebokontrollierte 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).

Kolorektale Karzinome

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

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

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 in Verbindung gebracht werden kann. Die optimalen 25(OH)D-Konzentrationen für die Senkung des Risikos von 75-100 nmol/L scheinen höher zu sein, als die aktuellen Empfehlungen (McCullough, 2019).

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 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 placebokontrollierten Supplementationsstudie mit Kalzium und Vitamin D bei älteren Frauen, kam zu dem Ergebnis, dass die Frauen im Interventionsarm (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).

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).

Gynäkologische Karzinome

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).

Malignes Melanom

Eine Fall-Kontroll-Studie mit 137 Melanom-Fällen und 99 gesunden Kontrollen zeigte, dass ein 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 zu

einem verringerten Melanomrisiko vorhanden ist, wenn sich der Vitamin-D-Serumspiegel mit > 30 ng/ml normalen Werten nähert (Cattaruzza, 2019).

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 das Ergebnis bestimmen, sondern dass Polymorphismen des Vitamin- D-Rezeptors einen entscheidenden Einfluss haben. Ob dies auch für den Einfluss von Vitamin D bei bereits erkrankten Patienten gilt, wurde bisher nur in ersten Studien untersucht.

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

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= 0.65; 95% CI 0.49- 0.86) (Maalmi, 2014).

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

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).

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

Eine randomisierte kontrollierte Studie verglich Dexamethason alleine mit Dexamethason und Calcitriol. Hier ergab sich kein Vorteil (Trump, 2006).

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

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 prostatakarzinom spezifischen Überleben verbunden war (Mondul, 2016).

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).

Kolorektales Karzinom

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) (Maalmi, 2014).

Höhere 25 (OH)-D Spiegel korrelierten mit einer niedrigeren tumorspezifischen Mortalität und Gesamtmortalität (Fedirko, 2012; Zgaga, 2014). Der Vergleich der höchsten zu niedrigsten Quintile ergibt eine OR von 0,63, $p < 0,0001$ (Mohr, 2015).

In einer prospektiven Kohortenstudie mit 2910 Patienten, die von 2003 bis 2010 behandelt wurden, zeigte sich nach einem medianen Follow up von 4,8 Jahren eine inverse Korrelation zwischen dem initialen 25 (OH)-D Spiegel und dem Gesamtüberleben (HR 1,78, 95% CI 1,39-2,27), dem KRK-spezifischen Überleben (HR 1,65; 95% CI 1,24-2,21), dem rezidivfreien Überleben (HR 1,32, 95% CI 1,03-1,71) und dem krankheitsspezifischem Überleben (HR 1,48; 95% CI 1,18-1,85) bezogen auf die niedrigste (<11.83 nmol/l) versus die höchste Quintile (>45.20 nmol/l) (Maalmi, 2017).

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).

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 geringes 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 Spiegel < 20 ng/ml (Tracy, 2017).

In einer Studie mit Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL (n=155) und Vitamin D Supplementation von 25.000 IU wöchentlich bis zum Therapieende (n=116) zeigte sich ein besseres ereignisfreies Überleben mit höheren Vitamin D Spiegel im Vergleich zum Vitamin D Defizit, wenn eine Therapie mit Rituximab erfolgte (Hohaus, 2018).

Malignes Melanom

Patienten mit einem metastasierten Melanom mit einem initialen 25 (OH)-D- Spiegel < 20 ng/ml oder keinem Anstieg unter der Therapie diesbezüglich hatten eine signifikant schlechtere Prognose (HR 4,68, 95% CI 1,05-20,88) im Vergleich zu Patienten mit einem initialen 25 (OH)-D- Spiegel > 20 ng/ml oder einem Anstieg diesbezüglich unter der Therapie (Timerman, 2017).

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).

Gastrointestinale Tumoren

In der randomisierten doppelblind Placebo kontrollierten 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).

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 unter laufender Therapie mit Letrozol erhielten für 3 Monate Vitamin D und Kalzium (2000IU/ 1000mg und 4000IU/ 1000mg). Der

Kalzium- und Vitamin D-Status (25 (OH) D) stieg an und die Letrozol-bedingten Gelenkbeschwerden konnten gebessert werden (Arul Vijaya Vani, 2016).

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

In einer randomisierten Studie mit je 80 Frauen mit Mammakarzinom und Letrozolgabe sowie einem 25 (OH)-D- Wert von < 40 ng/ml gab man 30.000 IU Vitamin D3 wöchentlich versus Placebo. Nach 24 Wochen ist der 25 (OH)-D-Wert im Supplementationsarm auf 57 ng/ml angestiegen, im Placeboarm nur auf 31 ng/ml. In der Beurteilung muskuloskelettaler Schmerzen (VAS, disability from joint pain HAQ-II und Unterbrechungen der Letrozoleinnahme) zeigte sich nach 24 Wochen bei 51% im Placeboarm und 37% im Supplementationsarm ein Ereignis ($p=0,069$) (Khan, 2017).

In einer randomisierten kontrollierten Studie erhielten 184 Patientinnen mit Mammakarzinom unter Aromataseinhibitor D3 (800 IU /d über 50 Wochen) oder 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 Inzidenz von Gelenkbeschwerden zeigte sich kein Unterschied (57% vs. 54%) (Niravath, 2019).

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).

Interaktionen

Calcitriol und verschiedene Chemotherapeutika wirken synergistisch.

Nebenwirkungen

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

Kontraindikationen

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

Fazit

Vitamin D hat für viele Patienten mit einer Krebserkrankung eine Bedeutung in Bezug auf s erhöhte Osteoporoserisiko. Eine Supplementierung mit einer einheitlichen Dosis von 1.000 IE/d führt nicht bei allen Patienten zu einem ausreichenden Spiegel.

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 Serumspiegels von 25-OH- Vitamin D auf die Prognose bei kolorektalen Tumoren, Mammakarzinomen, aggressiven B-Zell-Lymphomen, Prostatakarzinomen, Bronchialkarzinomen und metastasierten malignen Melanomen.

Nach Bestimmung des Vitamin- D- Status sollte ein Vitamin- D- Mangel insbesondere bei den oben genannten Tumorentitäten behoben werden, wobei optimale Plasmaspiegel (25- OH- D) von 40- 60 ng/ ml bzw. 100-150 nmol/ l empfohlen sind. Höhere Werte, als hier empfohlen, sollten aber 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; Albanes, 2011; Meyer, 2013; Travis, 2019).

Brustkrebs-Patientinnen mit muskuloskelettalen Beschwerden unter Aromataseinhibitoren können von einer Vitamin D Supplementation profitieren, wenn ein Mangel mit 25-OH- Vitamin D- Werten < 30 ng/ ml vorliegt.

In der Palliativmedizin führte die Vitamin D Supplementation zu einer verbesserten Lebensqualität mit weniger Schmerzen und Opioid- Bedarf.

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

Literatur

1. McDonnell SL, Baggerly C, French CB, Baggerly LL, Garland CF, Gorham ED, Lappe JM, Heaney RP. 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.
2. 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.
3. Han J, Guo X, Yu X, Liu S, Cui X, Zhang B, Liang H. 25-Hydroxyvitamin D and Total Cancer Incidence and Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. Nutrients. Sep 26 2019;11(10).
4. Scragg RKR. Overview of results from the Vitamin D Assessment (ViDA) study. J Endocrinol Invest. Dec 2019;42(12):1391-1399.
5. Vojdeman FJ, Madsen CM, Frederiksen K, Durup D, Olsen A, Hansen L, Heegaard AM, Lind B, Tjonneland A, Jorgensen HL, Schwarz P. Vitamin D levels and cancer incidence in 217,244 individuals from primary health care in Denmark. Int J Cancer. Jul 15 2019;145(2):338-346.

6. 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.* Aug 2015;20(8):790-796.
7. Albanes D, Mondul AM, Yu K, Parisi D, Horst RL, Virtamo J, Weinstein SJ. Serum 25-hydroxy vitamin D and prostate cancer risk in a large nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Sep 2011;20(9):1850-1860.
8. 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.* Jan 2013;97(1):147-154.
9. Nyame YA, Murphy AB, Bowen DK, Jordan G, Batai K, Dixon M, Hollowell CM, Kielb S, Meeks JJ, Gann PH, Macias V, Kajdacsy-Balla A, Catalona WJ, Kittles R. Associations Between Serum Vitamin D and Adverse Pathology in Men Undergoing Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol.* Apr 20 2016;34(12):1345-1349.
10. Travis RC, Perez-Cornago A, Appleby PN, Albanes D, Joshi CE, Lutsey PL, Mondul AM, Platz EA, Weinstein SJ, Layne TM, Helzlsouer KJ, Visvanathan K, Palli D, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita B, Trichopoulou A, Gunter MJ, Tsilidis KK, Sanchez MJ, Olsen A, Brenner H, Schottker B, Perna L, Holleccek B, Knekt P, Rissanen H, Yeap BB, Flicker L, Almeida OP, Wong YYE, Chan JM, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Ursin G, Gislefoss RE, Bjorge T, Meyer HE, Blomhoff R, Tsugane S, Sawada N, English DR, Eyles DW, Heath AK, Williamson EJ, Manjer J, Malm J, Almquist M, Marchand LL, Haiman CA, Wilkens LR, Schenk JM, Tangen CM, Black A, Cook MB, Huang WY, Ziegler RG, Martin RM, Hamdy FC, Donovan JL, Neal DE, Touvier M, Hercberg S, Galan P, Deschasaux M, Key TJ, Allen NE. A Collaborative Analysis of Individual Participant Data from 19 Prospective Studies Assesses Circulating Vitamin D and Prostate Cancer Risk. *Cancer Res.* Jan 1 2019;79(1):274-285.
11. 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.* Jun 2016;9(3):e4469.
12. O'Brien KM, Sandler DP, Taylor JA, Weinberg CR. Serum Vitamin D and Risk of Breast Cancer within Five Years. *Environ Health Perspect.* Jul 6 2017;125(7):077004.

13. 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.* Jun 2016;25(6):877-886.
14. Zhao Y, Chen C, Pan W, Gao M, He W, Mao R, Lin T, Huang J. Comparative efficacy of vitamin D status in reducing the risk of bladder cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Nutrition.* May 2016;32(5):515-523.
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).* Nov 2017;96(45):e8613.
16. Cheng TD, Song X, Beresford SAA, Ho GYF, Johnson KC, Datta M, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Qi L, Neuhaus ML. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and lung cancer risk in never-smoking postmenopausal women. *Cancer Causes Control.* Oct 2017;28(10):1053-1063.
17. Sun YQ, Langhammer A, Wu C, Skorpen F, Chen Y, Nilsen TIL, Romundstad PR, Mai XM. 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.* Jan 2018;33(1):67-77.
18. Tao MH, Dai Q, Chen S, Freudenheim JL, Rohan T, Wakelee H, Datta M, Wactawski-Wende J. Calcium plus vitamin D supplementation and lung cancer incidence among postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Lung Cancer.* Aug 2017;110:42-47.
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).* Sep 2018;97(37):e12282.
20. Andersen SW, Shu XO, Cai Q, Khankari NK, Steinwandel MD, Jurutka PW, Blot WJ, Zheng W. 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.* Aug 2017;26(8):1242-1247.
21. 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.* Jan 28 2017;14(2).

22. 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.* Apr 2017;168:1-8.
23. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, Fedirko V, Wang M, Cook NR, Eliassen AH, Zeleniuch-Jacquotte A, Agnoli C, Albanes D, Barnett MJ, Buring JE, Campbell PT, Clendenen TV, Freedman ND, Gapstur SM, Giovannucci EL, Goodman GG, Haiman CA, Ho GYF, Horst RL, Hou T, Huang WY, Jenab M, Jones ME, Joshi CE, Krogh V, Lee IM, Lee JE, Mannisto S, Le Marchand L, Mondul AM, Neuhauser ML, Platz EA, Purdue MP, Riboli E, Robsahm TE, Rohan TE, Sasazuki S, Schoemaker MJ, Sieri S, Stampfer MJ, Swerdlow AJ, Thomson CA, Tretli S, Tsugane S, Ursin G, Visvanathan K, White KK, Wu K, Yaun SS, Zhang X, Willett WC, Gail MH, Ziegler RG, Smith-Warner SA. Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. *J Natl Cancer Inst.* Feb 1 2019;111(2):158-169.
24. Zhang X, Huang XZ, Chen WJ, Wu J, Chen Y, Wu CC, Wang ZN. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels, vitamin D intake, and pancreatic cancer risk or mortality: a meta-analysis. *Oncotarget.* Sep 8 2017;8(38):64395-64406.
25. van Duijnhoven FJB, Jenab M, Hveem K, Siersema PD, Fedirko V, Duell EJ, Kampman E, Halfweg A, van Kranen HJ, van den Ouweland JMW, Weiderpass E, Murphy N, Langhammer A, Ness-Jensen E, Olsen A, Tjonneland A, Overvad K, Cadeau C, Kvaskoff M, Boutron-Ruault MC, Katzke VA, Kuhn T, Boeing H, Trichopoulou A, Kotanidou A, Kritikou M, Palli D, Agnoli C, Tumino R, Panico S, Matullo G, Peeters P, Brustad M, Olsen KS, Lasheras C, Obon-Santacana M, Sanchez MJ, Dorronsoro M, Chirlaque MD, Barricarte A, Manjer J, Almquist M, Renstrom F, Ye W, Wareham N, Khaw KT, Bradbury KE, Freisling H, Aune D, Norat T, Riboli E, Bueno-de-Mesquita HBA. Circulating concentrations of vitamin D in relation to pancreatic cancer risk in European populations. *Int J Cancer.* Mar 15 2018;142(6):1189-1201.
26. Ammann EM, Drake MT, Haraldsson B, Wallace RB, Johnson KC, Desai P, Lin EM, Link BK. Incidence of hematologic malignancy and cause-specific mortality in the Women's Health Initiative randomized controlled trial of calcium and vitamin D supplementation. *Cancer.* Nov 1 2017;123(21):4168-4177.
27. 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*. Sep 1 2018;143(5):1029-1036.
28. Yan L, Gu Y, Luan T, Miao M, Jiang L, Liu Y, Li P, Zeng X. Associations between serum vitamin D and the risk of female reproductive tumors: A meta-analysis with trial sequential analysis. *Medicine (Baltimore)*. Apr 2018;97(15):e0360.
 29. Cattaruzza MS, Pisani D, Fidanza L, Gandini S, Marmo G, Narcisi A, Bartolazzi A, Carlesimo M. 25-Hydroxyvitamin D serum levels and melanoma risk: a case-control study and evidence synthesis of clinical epidemiological studies. *Eur J Cancer Prev*. May 2019;28(3):203-211.
 30. Weinstein SJ, Mondul AM, Yu K, Layne TM, Abnet CC, Freedman ND, Stolzenberg-Solomon RZ, Lim U, Gail MH, Albanes D. Circulating 25-hydroxyvitamin D up to 3 decades prior to diagnosis in relation to overall and organ-specific cancer survival. *Eur J Epidemiol*. Nov 2018;33(11):1087-1099.
 31. Pilz S, Kienreich K, Tomaschitz A, Ritz E, Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B, Matzi V, Lindenmann J, Marz W, Gandini S, Dekker JM. Vitamin D and cancer mortality: systematic review of prospective epidemiological studies. *Anticancer Agents Med Chem*. Jan 2013;13(1):107-117.
 32. 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*. May 2014;50(8):1510-1521.
 33. Yao S, Kwan ML, Ergas IJ, Roh JM, Cheng TD, Hong CC, McCann SE, Tang L, Davis W, Liu S, Quesenberry CP, Jr., Lee MM, Ambrosone CB, Kushi LH. Association of Serum Level of Vitamin D at Diagnosis With Breast Cancer Survival: A Case-Cohort Analysis in the Pathways Study. *JAMA Oncol*. Mar 1 2017;3(3):351-357.
 34. 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*. Jun 2018;17(2):217-225.
 35. 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. Randomized clinical trial of vitamin D3 doses on prostatic vitamin D metabolite levels and ki67 labeling in prostate cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab*. Apr 2013;98(4):1498-1507.

36. Gilbert R, Martin RM, Fraser WD, Lewis S, Donovan J, Hamdy F, Neal DE, Lane JA, Metcalfe C. 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*. Apr 2012;23(4):575-588.
37. Trump DL, Potter DM, Muindi J, Brufsky A, Johnson CS. Phase II trial of high-dose, intermittent calcitriol (1,25 dihydroxyvitamin D3) and dexamethasone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer*. May 15 2006;106(10):2136-2142.
38. Scher HI, Jia X, Chi K, de Wit R, Berry WR, Albers P, Henick B, Waterhouse D, Ruether DJ, Rosen PJ, Meluch AA, Nordquist LT, Venner PM, Heidenreich A, Chu L, Heller G. 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*. Jun 1 2011;29(16):2191-2198.
39. Mondul AM, Weinstein SJ, Moy KA, Mannisto S, Albanes D. Circulating 25-Hydroxyvitamin D and Prostate Cancer Survival. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Apr 2016;25(4):665-669.
40. Huang JD, Dong CH, Shao SW, Gu TJ, Hu ZL, Ying J, Zhou DF, Xie YP. Circulating 25-hydroxyvitamin D level and prognosis of lung cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Bull Cancer*. Jul - Aug 2017;104(7-8):675-682.
41. 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.
42. Zgaga L. Plasma Vitamin D Concentration Influences Survival Outcome After a Diagnosis of Colorectal Cancer. *Journal of clinical oncology*. 2014;32(23):2430-2439.
43. 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*. Apr 2015;148:239-244.
44. Maalmi H, Walter V, Jansen L, Chang-Claude J, Owen RW, Ulrich A, Schottker B, Hoffmeister M, Brenner H. 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*. Nov 2017;32(11):961-971.

45. Maalmi H, Walter V, Jansen L, Boakye D, Schottker B, Hoffmeister M, Brenner H. Association between Blood 25-Hydroxyvitamin D Levels and Survival in Colorectal Cancer Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. Jul 13 2018;10(7).
46. Abrahamsson H, Porojnicu AC, Lindstrom JC, Dueland S, Flatmark K, Hole KH, Seierstad T, Moan J, Redalen KR, Meltzer S, Ree AH. High level of circulating vitamin D during neoadjuvant therapy may lower risk of metastatic progression in high-risk rectal cancer. *BMC Cancer*. May 23 2019;19(1):488.
47. 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.
48. Radujkovic A, Kordelas L, Krzykalla J, Beelen DW, Benner A, Lehnert N, Schmidt K, Dreger P, Luft T. Pretransplant Vitamin D Deficiency Is Associated With Higher Relapse Rates in Patients Allografted for Myeloid Malignancies. *J Clin Oncol*. Sep 20 2017;35(27):3143-3152.
49. Tracy SI, Maurer MJ, Witzig TE, Drake MT, Ansell SM, Nowakowski GS, Thompson CA, Inwards DJ, Johnston PB, Micallef IN, Allmer C, Macon WR, Weiner GJ, Slager SL, Habermann TM, Link BK, Cerhan JR. Vitamin D insufficiency is associated with an increased risk of early clinical failure in follicular lymphoma. *Blood Cancer J*. Aug 25 2017;7(8):e595.
50. Hohaus S, Tisi MC, Bellesi S, Maiolo E, Alma E, Tartaglia G, Corrente F, Cuccaro A, D'Alo F, Basile U, Larocca LM, De Stefano V. Vitamin D deficiency and supplementation in patients with aggressive B-cell lymphomas treated with immunochemotherapy. *Cancer Med*. Jan 2018;7(1):270-281.
51. Timmerman D, McEnery-Stonelake M, Joyce CJ, Nambudiri VE, Hodi FS, Claus EB, Ibrahim N, Lin JY. Vitamin D deficiency is associated with a worse prognosis in metastatic melanoma. *Oncotarget*. Jan 24 2017;8(4):6873-6882.
52. 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*. Nov 2018;128(11):E371-e376.
53. Urashima M, Ohdaira H, Akutsu T, Okada S, Yoshida M, Kitajima M, Suzuki Y. Effect of Vitamin D Supplementation on Relapse-Free Survival Among Patients

- With Digestive Tract Cancers: The AMATERASU Randomized Clinical Trial. *Jama*. Apr 9 2019;321(14):1361-1369.
54. Rastelli AL, Taylor ME, Gao F, Armamento-Villareal R, Jamalabadi-Majidi S, Napoli N, Ellis MJ. Vitamin D and aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms (AIMSS): a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Breast Cancer Res Treat*. Aug 2011;129(1):107-116.
 55. Arul Vijaya Vani S, Ananthanarayanan PH, Kadambari D, Harichandrakumar KT, Niranjjan R, Nandeeshha H. Effects of vitamin D and calcium supplementation on side effects profile in patients of breast cancer treated with letrozole. *Clin Chim Acta*. Aug 1 2016;459:53-56.
 56. Shapiro AC, Adlis SA, Robien K, Kirstein MN, Liang S, Richter SA, Lerner RE. Randomized, blinded trial of vitamin D3 for treating aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms (AIMSS). *Breast Cancer Res Treat*. Feb 2016;155(3):501-512.
 57. Khan QJ, Kimler BF, Reddy PS, Sharma P, Klemp JR, Nydegger JL, Yeh HW, Fabian CJ. 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*. Nov 2017;166(2):491-500.
 58. Niravath P, Hilsenbeck SG, Wang T, Jiralerspong S, Nangia J, Pavlick A, Ademuyiwa F, Frith A, Ma C, Park H, Rigden C, Suresh R, Ellis M, Kent Osborne C, Rimawi MF. Randomized controlled trial of high-dose versus standard-dose vitamin D3 for prevention of aromatase inhibitor-induced arthralgia. *Breast Cancer Res Treat*. Sep 2019;177(2):427-435.
 59. 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*. Mar 2015;115(3):406-418.
 60. Bjorkhem-Bergman L, Bergman P. Vitamin D and patients with palliative cancer. *BMJ Support Palliat Care*. Sep 2016;6(3):287-291.

Die Faktenblätter sind nach Kriterien der Evidenzbasierten Medizin erstellt. Angaben beziehen sich auf klinische Daten, in ausgewählten Fällen werden präklinische Daten zur Evaluation von Risiken verwendet. Um die Informationen kurz zu präsentieren, wurde auf eine abgestufte Evidenz zurückgegriffen. Im Falle, dass systematische Reviews vorliegen, sind deren Ergebnisse dargestellt, ggf. ergänzt um Ergebnisse

aktueller klinischer Studien. Bei den klinischen Studien wurden bis auf wenige Ausnahmen nur kontrollierte Studien berücksichtigt. Die Recherche erfolgte systematisch in Medline ohne Begrenzung des Publikationsjahres mit einer Einschränkung auf Publikationen in Deutsch und Englisch.