

## Einfluss von Vitamin D auf Tumor-Inzidenz und -Mortalität

Autor: Dr. Wolfgang Bayer / Medizinisch verantwortlich: Prof. Dr. med. MSc. Matthias Willmann

Im Mai 2023 veröffentlichte das Deutsche Krebsforschungszentrum die Stellungnahme „Verringerte Krebssterblichkeit bei täglicher Vitamin D-Einnahme“ (DKFZ, 2023a) zu einer Meta-Analyse von 14 Studien mit ca. 100.000 Teilnehmern (Kuznia et al., 2023). Berücksichtigt wurden nur randomisierte Studien (Vitamin D versus Placebo). In der Gesamtbetrachtung aller Studien ergab sich eine nicht signifikante Verminderung der Tumor-assoziierten Mortalität von 6 %. Bei 10 Studien mit täglicher Vitamin D-Gabe in niedriger Dosierung ergab sich jedoch eine statistisch signifikante Verminderung der Tumorsterblichkeit von 12 %, nicht aber bei den 4 Studien mit hochdosierter Bolusgabe.

Wir stellen in dieser Arbeit die aktuelle Studienlage zur Bedeutung von Vitamin D bei Tumorerkrankungen dar und kommentieren die o.g. Studie im Kapitel „Interventionsstudien“.

### Deutschland – ein Vitamin D-Mangel-Land?

Die Bestimmung des Vitamin D-Status erfolgt anhand der Serum-Konzentrationen des Metaboliten 25-Hydroxy-Vitamin D3 [25-(OH)-D3]. Gebräuchliche Einheiten für 25-(OH)-D3 sind  $\mu\text{g/l}$  =  $\text{ng/ml}$  und  $\text{nmol/l}$ . 1  $\mu\text{g/l}$  entspricht 2,5  $\text{nmol/l}$ .

Die Konzentrationen von 25-(OH)-D3 können wie folgt eingeteilt werden (Labor Bayer, 2024, Pludowski et al., 2022, 2023):

<b>&lt; 12 <math>\mu\text{g/l}</math> (&lt; 30 <math>\text{nmol/l}</math>)</b>	<b>ausgeprägter Mangel</b>
<b>12–20 <math>\mu\text{g/l}</math> (30–50 <math>\text{nmol/l}</math>)</b>	<b>Mangel</b>
<b>20 - &lt; 30 <math>\mu\text{g/l}</math> (50 - &lt; 75 <math>\text{nmol/l}</math>)</b>	<b>Suboptimale Versorgung</b>
<b>30–50 <math>\mu\text{g/l}</math> (75–125 <math>\text{nmol/l}</math>)</b>	<b>Präventivmedizinisch gute Versorgung</b>

Daten des Robert-Koch-Instituts (RKI – Rabenberg et al., 2015, Rabenberg und Mensink, 2016) zeigen, dass Vitamin D-Mangel in Deutschland weit verbreitet ist.

	<b>25-(OH)-D3 (%) &lt; 12 <math>\mu\text{g/l}</math> (&lt; 30 <math>\text{nmol/l}</math>)</b>	<b>25-(OH)-D3 (%) 12–20 <math>\mu\text{g/l}</math> (30–50 <math>\text{nmol/l}</math>)</b>	<b>25-(OH)-D3 (%) &gt; 20 <math>\mu\text{g/l}</math> (&gt; 50 <math>\text{nmol/l}</math>)</b>
Frauen	29,7	31,8	38,6
Männer	30,8	30,9	38,3
Gesamt	30,2	31,3	38,4

Tabelle 1: Verteilung der Vitamin D-Konzentrationen in Deutschland, nach Rabenberg et al. (2015).

Es ergeben sich erhebliche jahreszeitliche Unterschiede hinsichtlich der Vitamin D-Versorgung mit höheren Werten im Sommer (höhere Sonneneinstrahlung mit vermehrter Vitamin D-Bildung in der Haut). Konzentrationen von 25-(OH)-D3 > 20  $\mu\text{g/l}$  (> 50  $\text{nmol/l}$ ) werden in Deutschland im Frühjahr bei 27,3 %, im Sommer bei 65,8 %, im Herbst bei 47,9 % und im Winter nur noch bei 17,6 % der untersuchten Personen nachgewiesen (Rabenberg und Mensink, 2016).

Diese Angaben sollen der Bewertung der nachfolgend zitierten Studien zu den Zusammenhängen zwischen Vitamin D-Status und Tumorerkrankungen dienen. Eine ausführliche Arbeit zu Vitamin D-Diagnostik und -Therapie mit Darstellung der vielfältigen Einflussfaktoren ist hier publiziert: [Leitfaden Vitamin D](#)

## Antitumorale Wirkungen von Vitamin D

Die anti-tumoralen Wirkungen von Vitamin D werden vor allem über den Metaboliten 1,25-Dihydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> [1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>] vermittelt, der nach Bindung an den Vitamin D-Rezeptor durch Regulation von Proliferation und Differenzierung antiproliferativ wirkt, oxidativen Stress vermindert, antientzündliche Funktionen hat und der DNA-Mutation entgegen wirkt (Chen et al., 2019).

Folgende Mechanismen können hervorgehoben werden (Munoz and Grant, 2022):

- Inhibierung der Tumorzell-Proliferation durch antiproliferative Wirkungen mit Abregulation proliferativer Gene und Proto-Onkogene sowie Induktion von antiproliferativen Genen wie IGFBP3 (Boyle et al., 2001), Einschränkung der EGFR-Expression, Regulation von NF-κB, Inhibierung des Östrogen-Rezeptors α beim Mamma-Karzinom und weitere Mechanismen.
- Apoptoseinduktion (Diaz et al., 2000) u. a. durch Hochregulation pro-apoptotischer Proteine. Synergistische Effekte zwischen 25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> und verschiedenen Chemotherapeutika und Apoptose-Induktoren wurden nachgewiesen (Vanhevel et al., 2019).
- Angiogenesehemmung, u. a. durch Suppression von VEGF (vascular endothelial growth factor), auch in Kombination mit Chemotherapeutika (Kim et al., 2021), Inhibierung von NF-κB und weiteren Angiogenese-hemmenden Wirkungen.
- Inhibierung der Tumorzell-Migration und Metastasenbildung beim Blasen-, Mamma-, Nieren- und Prostata-Karzinom durch Hemmung Tumor-promovierender Faktoren (Cheng et al., 2021).
- Einfluss auf Tumor-Stammzellen: In in-vitro-Testungen wurden direkte Wirkungen von 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> auf Tumor-Stammzellen und Vorläuferzellen gezeigt, welche eine zentrale Rolle bei Tumorbildung, Wachstum, Metastasenbildung und Therapieresistenz spielen (Fernandez-Barral et al. 2020). Diese umfassen u. a. eine verminderte Zellproliferation von Colon-Karzinom Zelllinien.
- Zell-Protektion bei Chemotherapie und Wirkungsverstärkung von Chemotherapeutika (siehe folgendes Kapitel).
- Immunmodulatorische Wirkungen: 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ist ein wichtiger Immunregulator und der Vitamin D-Rezeptor (VDR) wird in praktisch sämtlichen Immunzellen nachgewiesen. Die anti-inflammatorischen und regulativen Wirkungen werden z. B. über den TH2-Weg und die Wirkungen auf regulative T-Zellen vermittelt. Vitamin D kann die anti-tumorale Aktivität von NK-Zellen steigern und die NK-Zell-Toxizität gegenüber Tumorzellen erhöhen (Min et al., 2013).
- Antiinflammatorische Wirkungen: Bei Tumorpatienten unter Vitamin D-Gabe wurden deutlich niedrigere Serum-Konzentrationen von TNF-α gefunden (DKFZ, 2023b, Gwenzi et al., 2023), ebenso niedrigere (statistisch aber nicht signifikant) Konzentrationen von IL6 und CRP.
- Regulation der Mikrobiota: Vitamin D-Mangel kann zu einer Veränderung der intestinalen Mikrobiota und zu einer erhöhten Darmpermeabilität führen und die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms begünstigen (Zhou et al., 2020).

Die anti-tumoralen Wirkungen von Vitamin D sind in *Abbildung 1* zusammengefasst.

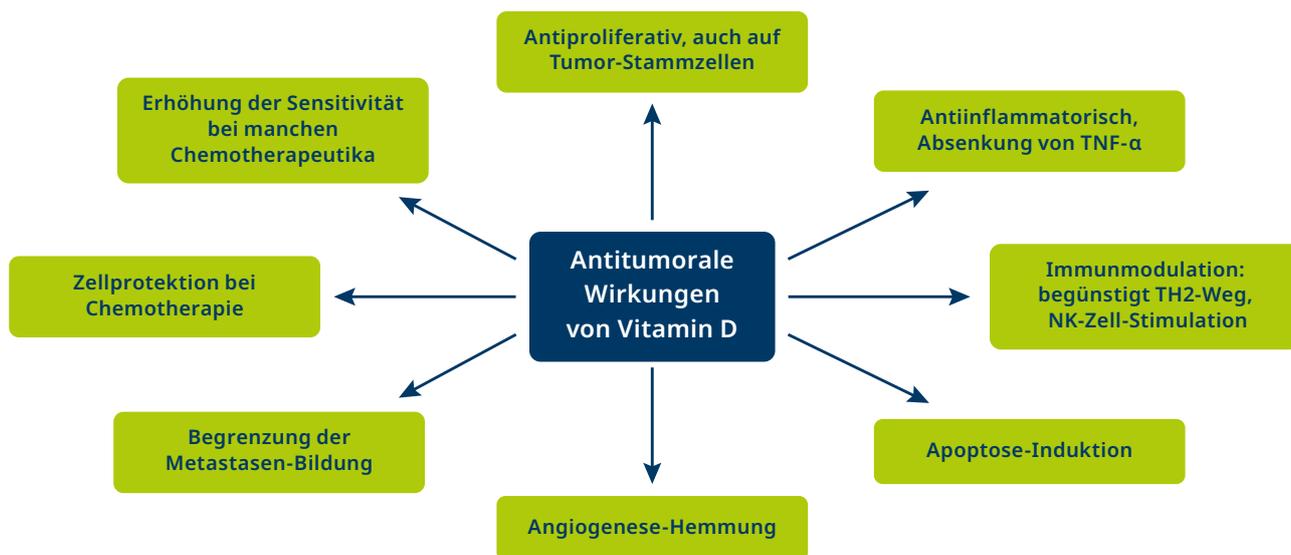


Abbildung 1: Anti-tumorale Wirkungen von Vitamin D

## Chemotherapie

### a) Chemotherapie und Vitamin D-Status

Unter einer neoadjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit Mamma-Carcinom (NEOZOTAC trial) fielen die Konzentrationen von 25-(OH)-D3 im Zeitraum von Beginn bis zum letzten Zyklus der Chemotherapie von im Mittel 58.0 um 16 nmol/l ab (Charehbili et al., 2016). In einer anderen Studie an Mamma-Carcinom-Patientinnen (Kimsa-Furdzik et al., 2023) kam es ebenfalls zu einem Rückgang der Konzentrationen von 25-(OH)-D3 unter Therapie und Patientinnen mit 25-(OH)-D3 > 20 µg/l (> 50 nmol/l) wiesen eine deutlich höhere Überlebenszeit auf. In einer japanischen Studie war niedrigere Konzentrationen von 25-(OH)-D3 bei Patientinnen mit Mamma-Carcinom mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Tokunaga et al., 2022). Bei Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom waren niedrigere Konzentrationen von 25-(OH)-D3 mit erhöhter Mortalität und einem um 38% erhöhten Risiko für einen progressiven Verlauf korreliert (Ottaiano et al., 2024).

### b) Protektive Effekte von Vitamin D und Wirkungsverstärkung von Chemotherapeutika

Bei Patientinnen mit Mamma-Carcinom unter Gabe von Doxorubicin übt Vitamin D kardioprotektive Wirkungen aus (Lee et al., 2021) und senkt Troponin T und IL-6 (El-Bassiouny et al., 2022). Bei Patienten mit Blasen-Karzinom kann Vitamin D die Sensitivität gegenüber cis-Platin erhöhen und einer Resistenz entgegen wirken (Di et al., 2022). Studien an Zelllinien eines Blasen-Karzinoms zeigen, dass die Kombination von Calcitriol und cis-Platin eine Dosis-Reduktion von cis-Platin erlaubt (Özgen et al., 2023).

*Fazit Chemotherapie: Eine Chemotherapie kann zu einer Verschlechterung des Vitamin D-Status führen. Niedrigeres Vitamin D geht mit einer schlechteren Prognose einher. Vitamin D kann protektive Wirkungen bei Chemotherapie ausüben und die Sensitivität gegenüber manchen Chemotherapeutika erhöhen.*

## Epidemiologische Studien

### Übersichtsarbeiten zu Vitamin D und Tumormortalität

Bei der in Deutschland durchgeführten LURIC (Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health)-Studie (Pilz et al., 2008) wurde bei ca. 3300 Patienten, die zu einer Koronarangiographie anstanden, 25-(OH)-D3 bestimmt und die Patienten wurden im Mittel 7,75 Jahre beobachtet. 95 Patienten verstarben in dieser Zeit an einer Tumorerkrankung. Die Konzentrationen von 25-(OH)-D3 zu Zeitpunkt der Blutentnahme zeigten eine eindeutig inverse Korrelation zur Tumorsterblichkeit mit einem 55 % niedrigeren Risiko im Vergleich vom höchsten zum niedrigsten Quartil der Konzentrationen von 25-(OH)-D3.

Quartil	1	2	3	4
25-(OH)-D3 (µg/l)	< 10,2	10,2–15,6	15,6–23,0	> 23,0
25-(OH)-D3 nmol/l	< 25,5	25,5–39,0	39,1–57,5	> 57,5
Relatives Risiko	1,0	0,86	0,74	0,47

Tabelle 2: Relatives Risiko (RR) für die Tumorsterblichkeit in Abhängigkeit von den Konzentrationen von 25-(OH)-D3, adjustiert für Alter, BMI, Raucher-Status und weitere Variablen (nach Pilz et al., 2008)

Auch neuere Studien zeigen eine inverse Korrelation zwischen den Konzentrationen von 25-(OH)-D3 und der Tumorspezifischen Mortalität (Yu et al., 2023, Mo et al., 2024). Eine Meta-Analyse an Patienten mit kolorektalen und Mamma-Karzinomen (Maalmi et al., 2014) ergab im Vergleich der höchsten mit den niedrigsten Konzentrationen von 25-(OH)-D3 eine niedrigere Tumor-spezifische Mortalität für kolorektale Karzinomen (- 35 %) und Mamma-Karzinom (- 42 %). Nach Daten der UK Biobank Kohorte (Sha et al., 2023) korrelieren niedrige Konzentrationen von 25-(OH)-D3 mit einer erhöhten Mortalität für Magen-, Lungen, Prostata- und kolorektale Karzinomen.

Tumoren, für die eine umfangreichere Studienlage vorliegt, werden nachfolgend detaillierter behandelt.

### Blasen-Karzinom

In 10 prospektiven Kohortenstudien (Boot et al., 2023) wurde über Ernährungsfragebögen die tägliche Aufnahme von Vitamin D, Calcium und Phosphor abgeschätzt. Eine signifikante Verminderung des Risikos für ein Blasen-Karzinom (- 23 %) ergab sich für eine hohe Vitamin D bei moderater Calcium- und niedriger Phosphor-Aufnahme. In einer weiteren Studie (Amaral et al., 2012) an ca. 1000 Patienten mit Blasen-Karzinom ergab sich im Vergleich zu Kontrollen für die niedrigsten Konzentrationen von 25-(OH)-D3 eine 83 %ige Risikoerhöhung, insbesondere bei einer niedrigen FGFR3 (fibroblast growth factor 3)-Expression. In einer in Norwegen durchgeführten Fall-Kontroll-Studie (Hektoen et al., 2021a) waren Konzentrationen von 25-(OH)-D3 über 40 µg/l (100 nmol/l) mit einer 65 %igen Risikoverminderung für das Blasen-Carcinom assoziiert im Vergleich zu Konzentrationen von 50–74 nmol/l und mit einer 31 %igen Verminderung gegenüber Patienten mit 25-(OH)-D3 zwischen 75 und 99 nmol/l. Nach derselben Studie (Hektoen et al., 2021b) ergab sich für Konzentrationen von 25-(OH)-D3 < 50 nmol/l im Vergleich zu Konzentrationen von 50–74 nmol/l eine 87 % höhere Tumor-spezifischen Mortalität beim nicht-Muskel-invasivem Blasen-Karzinom.

### Kolorektale Karzinome

Bereits ältere Studien zeigten eine relativ einheitliche Datenlage für kolorektale Karzinome mit einer deutlichen Reduktion von Tumor-inzidenz und -mortalität (Gorham et al., 2007, Raman et al., 2011, Wu et al. 2007) bei höherer Vitamin-D-Aufnahme bzw. höheren Serumkonzentrationen von 25-(OH)-D3. Eine Meta-Analyse (Gorham et al., 2007) auf der Basis von 5 Studien ergab eine nahezu lineare inverse Beziehung zwischen den initialen Serumkonzentrationen von 25-(OH)-D3 und dem Risiko für kolorektale Karzinome in der weiteren Beobachtungszeit.

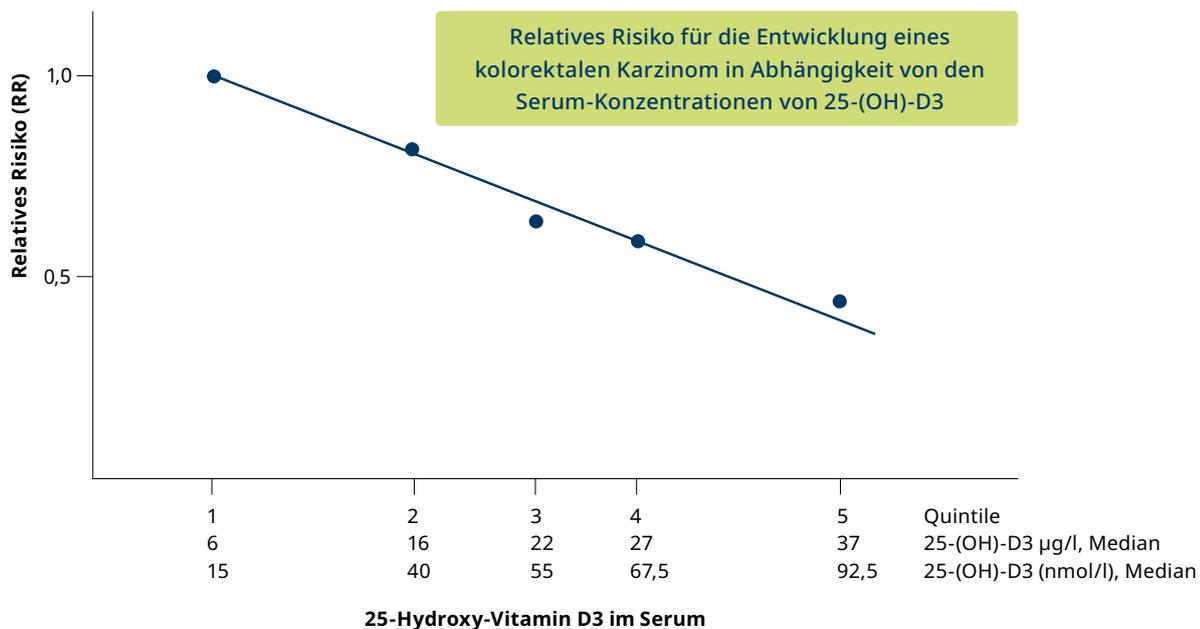


Abbildung 2: Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit von den Konzentrationen von 25-(OH)-D3 zu Studienbeginn (nach Gorham et al., 2007)

Vergleicht man das höchste mit dem niedrigsten Quintil ergibt sich eine ca. 50%ige Risikoverminderung für das kolorektale Karzinom.

In einer neueren Meta-Analyse auf der Basis von 28 Einzelstudien wurde in Fall-Kontroll-Studien eine 39%ige Risikoverminderung für die höchsten im Vergleich mit den niedrigsten Konzentrationen von 25-(OH)-D3 gefunden. In prospektiven Kohortenstudien wurde eine Risikoverminderung um 20% (Hernandez-Alonso et al., 2023) gefunden, wobei sich vor allem bei Frauen eine hohe Signifikanz zeigte.

Studien zur **Tumor-spezifischen Mortalität** für das kolorektale Karzinom ergaben bei postoperativ erhobenen Vitamin D-Konzentrationen eine 32%ige Risikoverminderung im Vergleich des höchsten mit dem niedrigsten Terzil der Konzentrationen von 25-(OH)-D3 (Zgaga et al., 2014). Eine prospektive Studie an ca. 2900 Patienten bei Probenahme kurz nach der Tumordiagnose ergab sich für das niedrigste im Vergleich zum höchsten Quintil der 25-(OH)-D3-Konzentrationen eine 65%ige Erhöhung der Mortalität (Maalmi et al., 2017). Eine Meta-Analyse auf den Basis von 11 Studien ergab eine 33%ige Erhöhung der tumorspezifischen Überlebenszeit für höhere gegenüber niedrigeren Konzentrationen von 25-(OH)-D3 (Maalmi et al., 2018). Hinsichtlich einer Übersicht über weitere Studien darf auf die Arbeit von D'Alpino Peixoto et al. (2022) verwiesen werden.

Auch für das Auftreten von **kolorektalen Adenomen** wurden inverse Korrelationen zum 25-(OH)-D3 gefunden (Choi, Y. et al., 2015) mit einem 32% niedrigeren Risiko für die höchsten im Vergleich zu den niedrigsten Konzentrationen. Die Median-Werte von 25-(OH)-D3 bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen (26.0 µg/l) und kolorektalen Adenomen (22.3 µg/l) waren signifikant niedriger als bei gesunden Kontrollen (41.4 µg/l) (Fang et al., 2021). Die Expression des Vitamin D-Rezeptors war in normalem Gewebe von gesunden Kontrollpersonen signifikant höher als bei kolorektalen Tumoren und Adenomen.

## Mamma-Karzinom

In mehreren Studien wurden inverse Beziehungen zwischen den Konzentrationen von 25-(OH)-D3 und der Inzidenz des Mamma-Carcinoms (Abbas et al., 2008, Garland et al., 2007) und der Mortalität (Goodwin et al., 2009) beschrieben. So ergab eine Fall-Kontroll-Studie an Patientinnen mit einem postmenopausalen Mammakarzinom eine Risikoreduktion von 69%, wenn die Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D3 über 30 µg/l (75 nmol/l) lagen im Vergleich zu Konzentrationen unter 12 µg/l (30 nmol/l) (Abbas et al., 2008).

Neuere Literaturdaten zeigen hingegen eine sehr heterogene Studienlage. Auf der Basis von 22 prospektiven Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien fanden Hossain et al. (2019) in einer Meta-Analyse eine inverse Korrelation zwischen den Konzentrationen von 25-(OH)-D3 und dem Mamma-Karzinom-Risiko, vor allem bei den Studien, in denen Patientinnen mit 25-(OH)-D3 < 10 µg/l (< 25 nmol/l) und > 10 µg/l (> 25 nmol/l) verglichen wurden. Rosso et al. (2023) konnten niedriges 25-(OH)-D3 mit aggressiveren Verlaufsformen und negativem Östrogen-Rezeptor korrelieren. Song et al. (2019) beschrieben auf der Basis von 70 Einzelstudien eine leichte Verminderung des Mamma-Karzinom-Risikos bei höheren Werten von 25-(OH)-D3, während keine Zusammenhänge mit der Vitamin D-Aufnahme gefunden wurden. Auf der Basis von 10 US- und 7 europäischen Kohortenstudie wurde die jahreszeitlich normierten Konzentrationen von 25-(OH)-D3 in 10 Dezilen eingeteilt und die Inzidenz des Mamma-Karzinoms im Beobachtungszeitraum untersucht (Visvanathan et al., 2023). Über die ganze Bandbreite der Konzentrationen von 25-(OH)-D3 zwischen 9 µg/l (22.6 nmol/l – Dezile 1) und 37,3 µg/l (93.2 nmol/l – Dezile 10) konnten keine Korrelationen zur Inzidenz eines invasiven Mamma-Karzinoms gefunden werden.

## Prostata-Karzinom

Beim Prostata-Karzinom können sich Hinweise auf ein erhöhtes Tumor-Risiko bei hohen Konzentrationen von 25-(OH)-D3 ergeben. Auf der Basis von 19 prospektiven Studien wurden zwar keine Assoziationen für progressive Erkrankungen gefunden, jedoch Hinweise auf ein höheres Risiko für nicht aggressive Erkrankungen (Travis et al., 2019), wie dies auch bereits in älteren Studien beobachtet wurde (Ahn et al., 2008, Albanes et al., 2011). In einer umfangreichen Studie an 1000 Patienten mit Prostata-Karzinom und bis zu 23 Jahren Beobachtungszeit wurde hingegen für höhere Konzentrationen von 25-(OH)-D3 eine längere Überlebenszeit (Risikoreduktion 28 % im Vergleich vom höchsten zum niedrigsten Quintil) nachgewiesen (Mondul et al., 2016).

## Andere Tumoren

Hinsichtlich verschiedener anderer Tumoren darf auf die Publikationen des „Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers“ verwiesen werden (Gallichio et al., 2010), die praktisch durchgehend keine inversen Korrelationen zwischen den Serum-Konzentrationen von 25-(OH)-D3 und der Tumorzinzidenz beschrieben haben.

*Fazit epidemiologische Studien: Relativ einheitlich ist die Studienlage zur den inversen Korrelationen zwischen den Serum-Konzentrationen von 25-(OH)-D3 und der tumor-spezifischen Mortalität mit einer deutlichen Reduktion bei höheren Konzentrationen, z. B. für Blasen-, Magen-, Mamma-, und kolorektale Karzinome. Für die Tumorzinzidenz ergeben sich für das Blasen-Karzinom und kolorektale Karzinome günstige Wirkungen für Vitamin D, während die Datenlage für andere Tumoren, wie das Mamma-Karzinom, uneinheitlich ist. Beim Prostata-Karzinom gibt es Hinweise auf eine erhöhte Risiko bei hohen Werten von 25-(OH)-D3.*

## Interventionsstudien

### a) Einzelstudien

Die Ergebnisse mehrerer neuerer randomisierter kontrollierter Studien zur Vitamin D-Supplementierung und Tumor-Inzidenz und -Mortalität führten überwiegend zu keinen signifikanten Ergebnissen:

Im **Vitamin D-Trial** in Finnland wurden Personen über 60 Jahren mit 1.600 bzw. 3.200 I.E./die Vitamin D bzw. Placebo über 5 Jahre supplementiert (Virtanen et al., 2022). Die Häufigkeit invasiver Tumorerkrankungen unterschied sich nicht in den 3 Untersuchungsgruppen. Allerdings lagen die mittleren Konzentrationen von 25-(OH)-D3 zu Studienbeginn bei 30 µg/l (75 nmol/l), d. h. die meisten Probanden wiesen keinen Vitamin D-Mangel auf.

In der australischen **D-Health-Studie** (Neale et al., 2022) wurden Personen über 60 Jahren 60.000 I.E./die Vitamin D monatlich oder Placebo für 5 Jahre gegeben. Die Tumor-spezifische Mortalität zeigte in der Vitamin D-Gruppe eine leichte, statistisch nicht signifikante Erhöhung. Auch hier lagen die initialen Konzentrationen von 25-(OH)-D3 im Mittel über 30 µg/l (75 nmol/l). Die meisten Probanden wiesen damit keinen Mangel auf. Zudem wurde mit einer monatlichen Bolusgabe von 60.000 I.E. Vitamin D eine unphysiologische Dosierung gegeben.

In der in den USA durchgeführten **VITAL-Studie** erhielten Personen über 50 Jahren (Männer) oder 55 Jahren (Frauen) 2000 I.E. Vitamin D + 1 g Fischöl bzw. nur Vitamin D oder nur Fischöl oder Placebo (Manson et al., 2019). Die mittlere Beobachtungszeit betrug 5,3 Jahre. Die Tumorinzidenz in den Gruppen unterschied sich nicht signifikant. Die mittleren Vitamin D-Konzentrationen zu Studienbeginn lagen bei 30,8 µg/l (77 nmol/l). Nach Ausschluss der ersten beiden Jahre der Beobachtungszeit war die Tumor-spezifische Mortalität in der Vitamin D-Gruppe jedoch um 25 % niedriger (Manson et al., 2020).

Hinsichtlich weiterer Studien darf auf die Arbeiten von Kuznia et al. (2023) und Pilz et al. (2022) verwiesen werden.

## b) Meta-Analysen

2019 wurden auf der Basis randomisierter kontrollierter Studien drei Meta-Analysen zu Inzidenz und Mortalität von Tumorerkrankungen unter Vitamin D-Gabe publiziert (Haykal et al., 2019, Keum et al., 2019, Zhang and Niu, 2019). Übereinstimmend wurde eine Reduktion der Tumorsterblichkeit von 13 % beschrieben, während die Tumorinzidenz unbeeinflusst blieb. Keum et al. (2022) fanden signifikante Ergebnisse nur unter täglicher Vitamin D-Gabe, nicht jedoch unter hochdosierter Bolus-Gabe.

Diese Daten stehen in guter Übereinstimmung mit der eingangs zitierten Studie von Kuznia et al. (2023) mit einer verminderten Tumorsterblichkeit bei Patienten über 70 Jahren von 12 % unter Vitamin D-Gabe bei Ausschluss der Studien mit Vitamin D-Gabe in Bolus-Form. Dabei erfolgte die Vitamin D-Gabe in der Allgemeinbevölkerung ungerichtet an Personen mit und ohne Vitamin D-Mangel. Gleichzeitig wurde in der Placebo-Gruppe eine Selbst-Medikation mit Vitamin D nicht untersagt. Eine möglicherweise höhere Effektivität der Vitamin D-Gabe könnte erwartet werden, wenn Studien auf solche Personen beschränkt werden, die einen Vitamin D-Mangel aufweisen (Pilz et al., 2022).

## c) Bewertung und Ausblick

Prof. Dr. Hermann Brenner (2023), Klinische Epidemiologie und Altersforschung des DKFZ weist darauf, dass das Studiendesign über den Ausgang einer Studie entscheidet. Eine Substitution von Vitamin D wird in der Regel nur bei solchen Patienten sinnvoll sein, die einen Vitamin D-Mangel aufweisen und sollte unter Berücksichtigung weiterer Parameter wie z.B. BMI sowie der Konzentrationen von 25-(OH)-D3 zu Beginn und im Verlauf der Studie in personalisierter Form durchgeführt werden. Er erwartet für eine individuell angepasste Supplementierung ein deutlich größeres Potential (DKFZ 2023b).

In der vom DKFZ in Deutschland initiierten VICTORIA-Studie (Schöttker, 2020, Kuznia et al., 2022) erhielten Patienten mit Vitamin D-Mangel (25-(OH)-D3 < 20 µg/l bzw. < 50 nmol/l) und Z. n. Resektion eines kolorektalen Carcinoms eine personalisierte Vitamin D-Supplementierung. Die detaillierte Vorgehensweise ist in den o.g. Arbeiten beschrieben und wurde von uns in einer Übersicht zur Vitamin D-Substitution referiert [↗ Leitfaden Vitamin D](#). Studienziel sind neben der Sicherheit der Vitamin D-Gabe sekundäre Parameter wie Lebensqualität, Biomarker von Entzündungen, Diabetes mellitus und Lipidstatus.

Ein Autorenteam von DKFZ und der Universität Heidelberg (Niedermaier et al., 2021) hat auf der Basis einer Verminderung der Krebssterblichkeit um 13% (siehe Meta-Analysen) durch Vitamin D-Supplementierung bei Personen über 50 Jahren in Deutschland eine Verminderung der Krebssterblichkeit von 30.000 Fällen pro Jahr geschätzt mit einer Kostenersparnis von ca. 250 Millionen €.

Weitere Studien unter personalisierter Vitamin D-Gabe können die Effektivität einer Vitamin D-Gabe auf die Tumor-assoziierte Sterblichkeit wahrscheinlich noch deutlicher belegen.

*Fazit Interventionsstudien: Randomisierte kontrollierte Studien an Patienten, die keinen Vitamin D-Mangel aufwiesen, führten überwiegend zu keiner verminderten tumorspezifischen Mortalität. Eine Vitamin D-Gabe in hochdosierter Bolus-Form ist in der Regel ineffektiv. Auf der Basis mehrerer Meta-Analysen wurde eine 12–13%ige Verminderung der tumorspezifischen Mortalität unter Vitamin D-Gabe beobachtet. Eine größere Verminderung könnte unter einer personalisierten Vorgehensweise erwartet werden.*

## Literatur

- Abbas, S. et al.: Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of post-menopausal breast cancer – results of a large case-control study. *Carcinogenesis* 2008; 29: 93–99
- Ahn, J. et al.: Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008; 100: 796–804
- Albanes, D. et al.: Serum 25-hydroxy vitamin D and prostate cancer risk in a large nested case-control study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2011; 9: 1850–1860
- Amaral, A. F. S. et al.: Plasma 25-hydroxyvitamin D(3) and bladder cancer risk according to tumor stage and FGFR3 status: a mechanism-based epidemiological study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2012; 104: 1897–1904
- Boot, I. W. A. et al.: Dietary vitamin D intake and the bladder cancer risk: a pooled analysis of prospective cohort studies. *Clin. Nutr.* 2023; 42: 1462–1474
- Boyle, B. J. et al.: Insulin-like growth factor binding protein-3 mediates 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) growth inhibition in the LNCaP prostate cancer cell line through p21/WAF1. *J. Urol.* 2001; 165: 1319–1324.
- Brenner; H.: The role of vitamin D for human health: The challenge of the right study designs and interpretation. *Nutrients* 2023; 15: 2897 doi.org./10.3390/mu15132897
- Charehbili, A. et al.: Vitamin D (25-OH D3) status and pathological response to neoadjuvant chemotherapy in stage II/III breast cancer: Data from the NEOZOTAC trial (BOOG 10-01). *Breast* 2016; 25: 69–74
- Chen L. et al.: 25-dihydroxyvitamin D exerts an antiaging role by activation of Nrf2-antioxidant signalling and inactivation of p16/p53-senescence signalling. *Aging Cell.* 2019; 18: e12951
- Cheng, Y.H. et al.: Treatment of 13-cis retinoic acid and 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits TNF-alpha-mediated expression of MMP-9 protein and cell invasion through the suppression of JNK pathway and microRNA 221 in human pancreatic adenocarcinoma cancer cells. *PLoS ONE* 2021; 16: e0247550
- Choi, Y. J. et al.: Circulating levels of vitamin D and colorectal adenoma: a case-control study and meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21: 8868–8877
- D'Alpino Peixoto, R. et al.: Vitamin D and colorectal cancer – a practical review of the literature: *Cancer Treat Res. Commun.* 2022; 32: 100616
- Diaz, G. D. et al.: Apoptosis is induced by the active metabolite of vitamin D3 and its analogue EB 1089 in colorectal adenoma and carcinoma cells: possible implications for prevention and therapy. *Cancer Res.* 2000; 60: 2304–2312
- Di, Y-C. et al.: Vitamin D3 sensitizes resistant bladder cancer cells to cisplatin by regulating Sirtuin 1 gene expression. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2022; 26: 7656–7666
- DKFZ: Verringerte Krebssterblichkeit bei täglicher Vitamin D-Einnahme. DKFZ 2023a: Mitteilung Nr. 27 vom 09.05.2023
- DKFZ: Niedrigere Entzündungsmarker unter Vitamin D-Supplementierung. DKFZ 2023b: Mitteilung Nr. 42 vom 08.08.2023
- El-Bassiouny, N. A. et al.: The cardioprotective effect of vitamin D in breast cancer patients receiving adjuvant doxorubicin based chemotherapy. *Clin. Breast Cancer* 2022; 22: 359–366
- Fang, Y. et al.: The clinical significance of vitamin D levels and vitamin D receptor mRNA expression in colorectal neoplasms. *J. Clin. Lab. Anal.* 2021; 35: e 23988
- Fernández-Barral, A. et al.: Vitamin D differentially regulates colon stem cells in patient-derived normal and tumour organoids. *FEBS J.* 2020; 287: 53–72.
- Gallichio, L. et al.: Circulating 25-hydroxyvitamin D and the risk of rarer cancers: design and methods of the Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am. J. Epidemiol* 2010; 172, 10–20, siehe auch dto. 172: 36–46, 172: 47–57, 172: 70–80, 172: 81–93, 172: 94–106

- Garland, C. F. et al.: Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2007; 103: 708–711
- Goodwin, J. P. et al.: Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in early breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3271–3273
- Gorham, E. D. et al.: Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta-analysis. *Am. J. Prev. Med.* 2007; 32: 210–216
- Gwenzi, T. et al.: Effects of vitamin D supplementation on inflammatory response in patients with cancer and precancerous lesions: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Clin. Nutr.* 2023; 42: 1142–1150
- Haykal, T. et al.: The role of vitamin D supplementation for primary prevention of cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.* 2019; 9: 480–488
- Hektoen, H. H. et al.: Vitamin D and vitamin D-binding protein and risk of bladder cancer: a nested case-control study in the Norwegian Janus serum bank cohort. *Cancer Med.* 2021a; 12: 4107–4116
- Hektoen H. H. et al.: Prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D and mortality among bladder cancer patients in the Janus serum bank cohort. *Clin. Epidemiol.* 2021b; 13: 801–811
- 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. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2023; 63: 1–17
- Hossain, S. et al.: Vitamin D and breast cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin. Nutr. ESPEN* 2019; 30: 170–184
- Keum, N. et al.: Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann. Oncol.* 2019; 30: 733–743
- Keum, N. et al.: Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality by daily vs. infrequent large-bolus dosing strategies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br. J. Cancer* 2022; 127: 872–878
- Kim, J.H. et al.: Calcitriol combined with platinum-based chemotherapy suppresses growth and expression of vascular endothelial growth factor of SKOV-3 ovarian cancer cells. *Anticancer Res.* 2021; 41: 2945–2952.
- Kimsa-Furdzik, M. et al.: Vitamin D and its metabolites status before and during chemotherapy in Caucasian breast cancer patients. *Metabolites* 2023; 13: 996
- Kuznia, S. et al.: Efficacy and safety of a personalized vitamin D3 loading dose followed by daily 2000 I.U. in colorectal cancer patients with vitamin D insufficiency: interim analysis of a randomized trial. *Nutrients* 2022; 14: 4546
- Kuznia, S. et al.: Efficacy of vitamin D3 supplementation on cancer mortality: systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Ageing Res. Rev.* 2023; 87: 101923. doi: 10.1016/j.arr.2023.101923
- Labor Bayer: Vitamin D – ein Leitfaden für eine individuell optimierte Vitamin D-Substitution, 2024. [Leitfaden Vitamin D](#)
- Lee, K. J. et al.: Cytoprotective effect of vitamin D on doxorubicin-induced cardiac toxicity in triple negative breast cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 7439
- Maalmi, H. et al.: Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur. J. Cancer* 2014; 50: 1510–1521
- Maalmi, H. et al.: Relationship of very low serum 25-hydroxyvitamin D3 levels with long-term survival in a large cohort of colorectal cancer patients from Germany. *Eur. J. Epidemiol.* 2017; 32: 961–971
- Maalmi, H. et al.: Association between blood 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal cancer patients: an updated review and meta-analysis. *Nutrients* 2018; 10: 896
- Manson, J. E. et al.: VITAL research group. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380: 33–44
- Manson, J. E. et al.: Principal results of the VITamin D and Omega-3 TriaL (VITAL) and updated meta-analyses of relevant vitamin D trials. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2020; 198: 105522
- Min, D. et al.: Downregulation of miR-302c and miR-520c by 1,25(OH)2D3 treatment enhances the susceptibility of tumour cells to natural killer cell-mediated cytotoxicity. *Br. J. Cancer* 2013; 109: 723–730
- Mo, X. et al.: Association of serum 25-hydroxy-vitamin D concentration and risk of mortality in cancer survivors in the United States. *BMC Cancer* 2024; 24: 545 doi. 10.1186/s12885-024-12304-8
- Mondul, A. M. et al.: Circulating 25-hydroxyvitamin D and prostate cancer survival. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2016; 25: 665–669
- Neale, R. E. et al.: The D-Health Trial: a randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022; 10: 120–128
- Niedermaier, T. et al.: Vitamin D supplementation to the older adult population in Germany has the cost-saving potential of preventing almost 30000 cancer deaths per year. *Mol. Oncol.* 2021; 8: 1986–1994
- Özgen, Ö. et al.: Vitamin D increases the efficacy of cisplatin on bladder cancer cell lines. *Mol. Biol. Rep.* 2023; 50: 697–706
- Ottaiano, A. et al.: Circulating vitamin D level before initiating chemotherapy impacts on the time-to-outcome in metastatic colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *J. Transl. Med.* 2024; 22:119

- Pilz, S. et al.: Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D predict fatal cancer in patients referred to coronar angiography. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2008; 17: 1228–1233
- Pilz, S. et al.: Critical appraisal of large vitamin D randomized controlled trials. *Nutrients* 2022; 14: 303
- Pludowski, P. et al.: Clinical practice in the prevention, diagnosis and treatment of vitamin D deficiency: a central and eastern European expert consensus statement. *Nutrients* 2022; 14: 1483
- Pludowski, P. et al.: Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency: a 2023 update in Poland. *Nutrients* 2023, 15: 695
- Rabenberg, M. et al.: Vitamin D status among adults in Germany – results from the German Health examination interview and examination survey for adults (DEGS1). *BMC Public Health* 2015; 15: 641. doi 10.1186/s12889-015-2016-7
- Rabenberg, M. and Mensink, G.: Vitamin D status of adults in Germany. *J. Health. Mon.* 2016; 14: 34–40
- Raman M. et al.: Vitamin D and gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Ther. Adv. Gastroenterol.* 2011; 4: 49–63
- Rosso, C. et al.: Vitamin D levels in newly diagnosed breast cancer patients according to tumour sub-types. *J. Diet Suppl.* 2023; 20: 926–938
- Schöttker, B. et al.: Protocol of the VICTORIA Study: Personalized vitamin D supplementation for reducing or preventing fatigue and enhancing quality of life of patients with colorectal tumor – randomized intervention trial. *BMC Cancer* 2020; 20: 739
- Sha, S. et al.: Associations of 25-hydroxyvitamin D status and vitamin D supplementation use with mortality due 18 frequent cancer types in the UK Biobank cohort. *Eur. J. Cancer* 2023; 191: 113241, doi: 10.1016/j.ejca.2023.113241
- Song, D. et al.: Vitamin D intake, blood vitamin D levels, and the risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis of observational studies. *Aging* 2019; 11: 12708–12732
- Tokunaga, E. et al.: Impact of serum vitamin D on the response and prognosis in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer* 2022; 29: 156–163
- Travis R. C. 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: 274–285
- Vanhevel, J. et al.: The role of vitamin D in breast cancer risk and progression. *Endocr. Relat. Cancer* 2022; 29: R33–R55.
- Visvanathan ; K. et al.: Circulating vitamin D and breast cancer risk: an international pooling project of 17 cohorts. *Eur. J. Epidemiol.* 2023; 38: 11–29
- Virtanen, J. K. et al.: Vitamin D supplementation and prevention of cardiovascular disease and cancer in the Finnish Vitamin D Trial: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2022; 115: 1300–1310
- Wu K. et. al.: A nested case-control study of plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of colorectal cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007; 99: 1120–1129
- Yu, Y. et al.: Joint association of sedentary behaviour and vitamin D status with mortality among cancer survivors. *BMC Med.* 2023; 21: 411. Doi: 10.1186/s12916-023-03118-9
- Zgaga, L. et al.: Plasma vitamin D concentration influences survival outcome after a diagnosis of colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 2430–2439
- Zhang, X. and Niu, W.: Meta-analysis of randomized controlled trials on vitamin D supplement and cancer incidence and mortality. *Biosci. Rep.* 2019; 39: BSR20190369, doi: 1041/BSR20190369
- Zhou, X. et al.: Effect and mechanism of vitamin D on the development of colorectal cancer based on intestinal flora disorder. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 35: 1023–1031.