

Vitamin D in der Onkologie

Komplementäre Medizin: Update 2015

Uwe Gröber, Essen, Klaus Kisters und Irenäus A. Adamietz, Herne

Vitamin D-Mangel ist mit dem vermehrten Auftreten von Brust- und Dickdarmkrebs sowie mit einem ungünstigen Verlauf von Non-Hodgkin-Lymphomen assoziiert. Krebspatienten leiden häufig an einem Vitamin-D-Mangel, der mit der Krankheitsprogression korreliert. Bei Brustkrebs-Patientinnen konnte unter einer Anthracyclin- und Taxan-haltigen Polychemotherapie ein deutlicher Abfall des 25-Hydroxy(25-OH)-Vitamin-D-Spiegels beobachtet werden. Der Vitamin-D-Status sollte bei allen Krebspatienten kontrolliert und durch adäquate Supplementierung kompensiert werden.

Aktuelle Studien geben zunehmend Hinweise darauf, dass die Supplementierung von Vitamin D nicht nur das Ansprechen auf die antineoplastischen Verfahren (z. B. Chemotherapie) durch eine höhere Chemosensitivität, verringerte Rate an Nebenwirkungen und damit auch an Therapieabbrüchen steigern, sondern auch die Lebensqualität und die Prognose der onkologischen Patienten verbessern kann. Onkologisch tätige Ärzte sollten über den Stellenwert von Vitamin D₃ informiert sein. Wir geben im folgenden Beitrag einen praxisorientierten aktuellen Überblick, ohne Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben.

Vitamin-D-Mangel bei Krebs

Nach aktuellen Studien dürfte ein Mangel an Vitamin D (25-OH-Vitamin D [Calcidiol] < 20 ng/ml bzw. 50 nmol/l) nicht nur die allgemeine sowie die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität erhöhen, sondern auch ein wichtiger ätiologischer Faktor bei der Pathogenese zahlreicher Erkrankungen sein, zum Beispiel Krebs [19, 23, 27]. Krebspatienten haben häufig einen Vitamin-D-Mangel, der einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und die Therapie hat. In einer Studie mit 160 Krebspatienten war bei 74 % der Patienten entweder ein ausgeprägter (25-OH-Vitamin D < 20 ng/ml) oder ein moderater Vitamin-D-Mangel bzw. eine Vitamin-D-Insuffizienz (25-OH-Vitamin D < 30 ng/ml) nachweisbar [9]. In Studien korreliert ein Vitamin-D-Mangel mit dem vermehrten Auftreten von Brust- und Dickdarmkrebs sowie mit einem ungünstigen Verlauf von Non-Hodgkin-Lymphomen [1, 12]. Bei Patienten mit Kolonkarzinom als auch bei Patientinnen mit Mammakarzinom hat sich der Vitamin-D-Status als unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben erwiesen [15, 17, 18]. Auch bei Schilddrüsenkrebs sollte auf einen ausgeglichenen Vitamin-D-Haushalt geachtet werden, wie aktuelle Studien belegen [32].

Ein Polymorphismus des *Vitamin-D-Rezeptor-Gens* ist mit einer ungünstigen Prognose beim schwarzen Hautkrebs

verbunden. Studien zeigen, dass ein ausreichender 25-OH-Vitamin-D-Status das Melanom-Risiko senkt sowie die Prognose und Überlebenszeit von Melanom-Patienten verbessert. In einer aktuellen retrospektiven Kohortenstudie der Universität Homburg Saar mit 162 Melanom-Patienten war ein moderater bis hoher 25-OH-Vitamin-D-Status (24,4–59,6 ng/ml) gegenüber einem ausgeprägten Vitamin D-Mangel (25-OH-Vitamin D: 4–9,8 ng/ml) mit einer um 115 Monate (9,5 Jahre) längeren Überlebenszeit verbunden ($p = 0,049$) [3].

In einer Studie des deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) mit 2759 postmenopausalen Frauen im Alter von 50 bis 74 Jahren zeigte sich, dass eine gute Vitamin-D-Versorgung (25-OH-Vitamin D > 30 ng/ml) gegenüber einem ausgeprägten Vitamin-D-Mangel (25-OH-Vitamin D < 12 ng/ml) das Risiko für Brustkrebs um 69 % reduziert ($p[\text{trend}] < 0,0001$) [2]. In einer prospektiven Kohortenstudie beobachteten kanadische Wissenschaftler vom Mount Sinai Hospital in Toronto den Krankheitsverlauf von 512 Frauen mit Brustkrebs fast zwölf Jahre lang, von 1997 bis 2008. Das Durchschnittsalter der Frauen betrug bei Diagnosestellung 50,4 Jahre. 37,5 % der Patientinnen mit Brustkrebs hatten bei Diagnosestellung einen Vitamin-D-Mangel (25-OH-Vitamin D < 20 ng/ml bzw. < 50 nmol/l). Nur 24 % der betroffenen Frauen hatten einen fast normalen Vitamin-D-Status (25-OH-Vitamin D > 29 ng/ml bzw. 72 nmol/l). Ein Vitamin-D-Mangel war mit dem Auftreten aggressiverer Brustkrebsformen verbunden. Nach zwölf Jahren war bei Frauen mit einem Vitamin-D-Mangel das

Uwe Gröber, Akademie für Mikronährstoffmedizin, Essen, uwegroeber@gmx.net

Prof. Dr. Klaus Kisters, Akademie für Mikronährstoffmedizin, Essen, Medizinische Klinik I, St. Anna-Hospital, Hospitalstraße 19, 44649 Herne

Prof. Dr. Irenäus A. Adamietz, Klinik für Strahlentherapie und Radio-Onkologie, Marien Hospital Herne, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Hölkeskampring 40, 44625 Herne

Risiko für eine Metastasierung gegenüber denjenigen mit normalen Vitamin-D-Status um 94% erhöht (Hazard-Ratio [HR]: 1,94; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 1,16–3,25). Die Wahrscheinlichkeit, vorzeitig an der Erkrankung zu versterben, war bei einem Vitamin-D-Mangel um 73% erhöht (HR 1,73; 95%-KI: 1,05–2,86) [17]. Eine aktuelle Metaanalyse mit 4443 Brustkrebs-Patientinnen zeigt, dass Patientinnen mit einem normalen 25-OH-Vitamin-D-Status (~30 ng/ml) gegenüber Patientinnen mit einem Vitamin-D-Mangel (25-OH-Vitamin D: ~17 ng/ml) nahezu eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit haben, die Krebserkrankung zu überleben [36].

In einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit 1179 postmenopausalen Frauen im Alter von über 55 Jahren wurde der Einfluss von täglich 1400 mg Calcium, der Kombination von 1400 mg Calcium und 1100 I. E. Vitamin D oder Placebo auf das allgemeine Krebsrisiko über einen Zeitraum von vier Jahren erfasst. Unter der Kombination von Calcium und Vitamin D stieg der 25-OH-Vitamin-D-Spiegel von 28,7 ng/ml auf 38,4 ng/ml. In den beiden anderen Gruppen blieb der Vitamin-D-Status unverändert. Nach Ablauf der vier Jahre war im Vergleich zur Placebo-Gruppe das relative Risiko (RR) an Krebs zu erkranken in der Calcium+Vitamin-D-Gruppe um 60% reduziert (RR: 0,40; 95%-KI: 0,20–0,82; $p=0,013$), in der Calcium-Gruppe alleine um 47% (RR: 0,53; 95%-KI: 0,27–1,03; $p=0,063$). Eine erneute Auswertung mithilfe der logistischen Regression zum krebsfreien Überleben nach zwölf Monaten zeigte, dass das relative Risiko in der Calcium+Vitamin-D-Gruppe sogar signifikant um 77% reduziert worden war (RR 0,23; 95%-KI: 0,09–0,60; $p<0,005$). Die Daten in der Calcium-Gruppe alleine blieben allerdings nahezu unverändert (RR: 0,59; 95%-KI: 0,29–1,21; $p=0,147$) [33].

Eine aktuelle Metaanalyse vom DKFZ, bei der acht prospektive Kohortenstudien aus Europa und den USA mit über 26000 Männer und Frauen (Alter: 50–79 Jahre) ausgewertet wurden, konnte ebenfalls einen signifikant inversen Zusammenhang zwischen dem 25-OH-Vitamin-D-Spiegel im Serum und der Krebssterblichkeit zeigen. Danach haben Krebspatienten mit einem ausgeprägten Vitamin-D-Mangel (25-OH-Vitamin D ≤ 10 nmol/l) ein 1,7-fach erhöhtes Risiko an ihrer Erkrankung zu versterben im Vergleich zu Krebspatienten mit einem guten 25-OH-Vitamin-D-Status ≥ 90 nmol/l (= 36 ng/ml) (RR: 1,70; 95%-KI: 1,00–2,88) [15]. Das galt allerdings nur bei Personen, die bereits bei Studienbeginn eine Krebsdiagnose hatten. Wer dagegen erst im Laufe der Beobachtungszeit an Krebs erkrankte, hatte trotz niedrigem Vitamin-D-Spiegel kein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko [10, 15]. Das bedeutet, dass ein Vitamin D-Mangel wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Krebsentstehung hat, sondern sich vor allem ungünstig

auf den Verlauf und die Prognose der Krebserkrankung auswirken könnte.

Trotz der eigenen Ergebnisse und der zahlreichen internationalen Assoziationsstudien, die auf einen Zusammenhang zwischen dem 25-OH-Vitamin-D-Status und der allgemeinen sowie der Krebssterblichkeit hinweisen, empfiehlt das DKFZ Krebspatienten mit einem Vitamin-D-Mangel derzeit keine Supplementierung mit Vitamin D [23, 28, 29, 34, 37, 38, 42]. Stattdessen sollte man, bis gesicherte Erkenntnisse zur Vitamin-D-Einnahme vorliegen, „in der warmen Jahreszeit wohldosiert Sonne tanken – am besten in der Kombination mit Sport und Bewegung im Freien. So könnte jeder eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung sicherstellen und ein Depot für den Winter anlegen“ [10, 23]. Es ist unrealistisch zu glauben, dass man durch den Aufenthalt im Freien während des Sommers den 25-OH-Vitamin-D-Status derart erhöhen kann, dass man über die gesamte Winterzeit in Deutschland einen guten 25-OH-Vitamin-D-Status hat. Die Halbwertszeit von 25-OH-Vitamin-D beträgt nur etwa zwei bis drei Wochen, sodass der 25-OH-Vitamin-D-Status bei den meisten Menschen, die oberhalb des 34. Breitengrads leben, spätestens ein bis zwei Monate nach den Sommermonaten wieder fällt. Von Oktober bis April ist in der Regel eine kutane Vitamin-D-Bildung in Deutschland mithilfe der Sonne nicht möglich [10, 23–27, 43].

Vitamin D in der onkologischen Intervention

Bei Brustkrebs-Patientinnen konnte unter einer Anthracyclin- und Taxan-haltigen Polychemotherapie ein deutlicher Abfall des 25-OH-Vitamin-D-Spiegels beobachtet werden [40]. Einige Zytostatika (z. B. Docetaxel) sind Liganden des Pregnan-X-Rezeptors und können unter anderem über die Induktion der 24-Hydroxylase den enzymatischen Abbau von 25-OH-Vitamin-D und 1,25-OH₂-Vitamin-D fördern [22, 24].

Docetaxel ist ein bekannter Auslöser kutaner Nebenwirkungen und Geschmacksstörungen. Ein Vitamin-D-Mangel kann das Auftreten einer Chemotherapie-induzierten Mukositis und Dysgeusie (Geschmacksstörung) begünstigen. In Fallberichten konnten mukokutane Nebenwirkungen (z. B. Stomatitis) und Geschmacksstörungen, die bei Krebspatienten unter einer Polychemotherapie mit TCH (Taxotere, Carboplatin, Herceptin) oder FOLFOX6 (Folsäure, Fluorouracil, Oxaliplatin) auftraten, erfolgreich durch die Vitamin-D₃-Supplementierung behandelt werden [14].

Auch Arthralgien unter der Therapie mit Aromatasehemmern wie Letrozol konnten durch die labordiagnostisch validierte Supplementierung von Vitamin D₃ (z. B. 50000 I. E. Vitamin D₃/Woche für 12 Wochen, p.o.) bei Brustkrebs-

Patientinnen mit Vitamin-D-Mangel deutlich gelindert werden [30, 31, 39].

Ähnliche Ergebnisse liegen zum Einsatz von Bisphosphonaten vor. Nach einer aktuellen Arbeit von Favus ist bei einem Vitamin-D-Mangel eine Therapie mit Bisphosphonaten kontraindiziert [13]. Der 25-OH-Vitamin-D-Spiegel sollte vor Beginn einer derartigen Therapie grundsätzlich über 30 ng/ml liegen. Die ossäre Wirksamkeit der Bisphosphonate kann gemäß aktueller Daten bei einem adäquaten Vitamin-D-Status (25-OH-Vitamin-D \geq 33 ng/ml) verbessert sein. Dies könnte damit zusammenhängen, dass erst ab einem 25-OH-Vitamin-D-Spiegel von \geq 40 ng/ml kein starker Anstieg der Parathormonspiegel mehr nachweisbar ist [19, 23, 24]. Ein sekundärer Hyperparathyreoidismus findet sich häufig bei Prostatakarzinom-Patienten mit Knochenmetastasen, der sich unter der Applikation von potenten Bisphosphonaten wie Zoledronsäure verschärfen kann. Erhöhte Parathormon-Spiegel können die Effektivität der Bisphosphonate im Hinblick auf ihre ossäre Wirkung, aber auch auf die Überlebenszeit der behandelten Patienten beeinträchtigen. Dies zeigen erneut die Ergebnisse einer aktuellen prospektiven Studie mit 643 Patienten mit metastasiertem, hormonrefraktärem Prostatakarzinom bei der erhöhte Parathormon-Spiegel negativ mit der Überlebenszeit assoziiert waren (HR 1,448; 95%-KI: 1,045–2,006; $p < 0,03$) [6].

Krebspatienten, die eine intravenöse Bisphosphonat-Therapie erhielten, haben ein 2,7- bis 4,2-fach erhöhtes Risiko für eine Bisphosphonat-induzierte Kiefernekrose (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw; BRONJ) im Vergleich zu Patienten, die keine intravenöse Therapie erhielten. Bei der Pathogenese der Kiefernekrose spielt eine fehlende Heilung des Mundepithels, die mit einer gestörten Funktion der Keratinozyten einhergeht, eine zentrale Rolle. Letztere brauchen zu ihrer Differenzierung Vitamin D, das gleichzeitig ihre überschießende Proliferation hemmt. Das Risiko einer Bisphosphonat-bedingten Osteonekrose der Kieferknochen kann nach aktuellen Studien durch die Supplementierung von Vitamin D₃ reduziert werden [4]. Bei Krebspatienten, die eine Palliativtherapie erhalten, scheint die Supplementierung von Vitamin D₃ auch den Bedarf an Opioid-haltigen Analgetika zu verringern, wie erste Untersuchungen zeigen [5]. Ob analgetische und antiinflammatorische Effekte des Sonnenvitamins dabei eine Rolle spielen, muss in weiteren Studien untersucht werden. Bei Krebspatienten mit fortgeschrittener Erkrankung könnte Vitamin D durchaus dazu beitragen, dass das Risiko für Fatigue und Kachexie verringert wird [11].

Rituximab ist ein monoklonaler Antikörper gegen das Oberflächenantigen CD20. Dieses Oberflächenantigen wird hauptsächlich von B-Lymphozyten exprimiert. Rituximab wird in der Krebstherapie zusätzlich zum CHOP-

Schema (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Predniso[lo]n) zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen (z. B. diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom) eingesetzt. Ein Vitamin-D-Mangel kann die Antikörpertherapie bei Lymphom-Patienten unwirksam machen und die Überlebensrate senken, wie aktuelle Studien an älteren Patienten mit diffus-großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) zeigen. Ältere Krebspatienten mit diffus-großzelligem B-Zell-Lymphom, die eine Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab erhalten und einen Vitamin-D-Mangel haben, weisen ein schlechteres ereignisfreies 3-Jahres-Überleben und Gesamtüberleben als Patienten mit normalem Vitamin-D-Spiegel auf. Eine Supplementierung von Vitamin-D normalisierte bei Kontrollpersonen die verminderte Rituximab-vermittelte zelluläre Zytotoxizität [7].

Alle Schleimhäute im gesamten Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt können durch Radio- und/oder Chemotherapie geschädigt werden. Die Radiotherapie von Tumoren des Beckenraumes kann zu einer Reihe von schmerzhaften Nebenwirkungen, wie radiogene Enteritis oder Proktitis führen. Da diese Beschwerden nicht selten therapielimitierend sind und die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigen, kommt ihrer Prophylaxe ein hoher Stellenwert zu. In einer aktuellen Studie mit 98 Krebspatienten, die im Beckenraum bestrahlt wurden (Strahlendosis: 50 Gy), war ein Vitamin D-Mangel mit einem signifikant erhöhten Risiko und einem höheren Schweregrad (Grad: \geq 2) der radiogenbedingten Proktitis assoziiert [16]. Erste In-vitro-Studien mit humanen Endothelzellen geben zudem Hinweise darauf, dass Vitamin D protektiv gegen radiogen induzierte oxidative Schäden von Endothelzellen durch die Regulation der MAPK/SIRT-Achse (MAPK: mitogen-activated protein kinase, SIRT: sirtuin [silent mating type information regulation 2 homolog]) wirkt. Dies könnte von Bedeutung sein bei der Vorbeugung von sekundären Neoplasien nach einer Radiotherapie [35].

Eine Zusammenfassung der Vitamin-D-Wirkungen in der Onkologie ist in **Abbildung 1** dargestellt.

Empfehlungen für die onkologische Praxis

Der 25-OH-Vitamin-D-Spiegel im Serum (ng/ml oder nmol/l) ist das Barometer zur labormedizinischen Beurteilung des Vitamin-D-Status [7, 24, 27]. Ein Wert < 20 ng/ml entspricht einem ausgeprägten, Werte zwischen 21 bis 29 ng/ml einem mäßigen Vitamin-D-Mangel bzw. einer Vitamin-D-Insuffizienz. Als optimal wird derzeit ein 25-OH-Vitamin-D-Status zwischen 40 bis 60 ng/ml bzw. 100 bis 150 nmol/l. Das aktive 1,25(OH)₂-Vitamin D sollte alleine zur Einschätzung des Vitamin-D-Status nicht gemessen werden, da es bei einem Vitamin-D-Mangel oft aufgrund erhöhter Parathormonspiegel normal oder sogar kompensatorisch erhöht ist [20, 43]. Der Vitamin-D-Status sollte

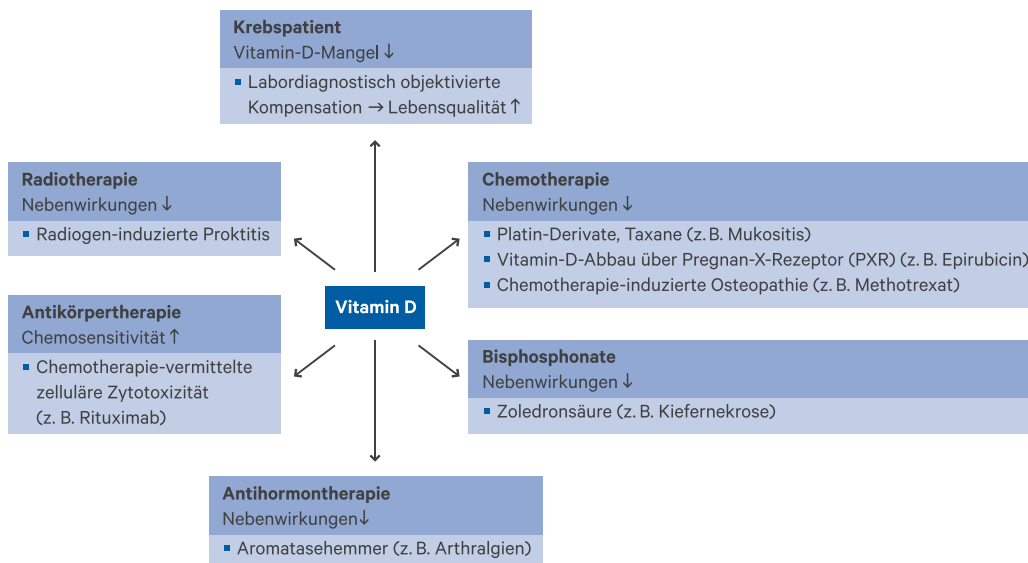


Abb. 1. Vitamin D: Rationalen in der Onkologie

bei allen Krebspatienten (25-OH-Vitamin D, Serum) bei Diagnosestellung kontrolliert und durch adäquate Supplementierung kompensiert werden (25-OH-Vitamin-D-Zielwert: 40–60 ng/ml bzw. 100–150 nmol). Dies gilt insbesondere für Krebspatienten mit schlechtem Ernährungsstatus, Therapien mit Anthracyclin-, Platin-, Taxan- haltiger Chemotherapie oder Therapie mit monoklonalen Antikörpern sowie bei muskulären, mukokutanen Störungen, Fatigue und Tumorkachexie.

In der Praxis hat sich zum schnellen Ausgleich eines Vitamin-D-Mangels initial die hoch dosierte Einnahme von Vitamin D₃ bewährt. Bekanntlich erhöhen 40 I. E. (= 1 µg) Vitamin D₃ den Spiegel an 25-OH-Vitamin D um etwa 1 nmol/l im Blutserum. Danach lässt sich mithilfe einer einfachen Formel, die das Körpergewicht (KG) berücksichtigt, die initiale Vitamin-D-Dosierung (VDI) wie folgt berechnen:

$$VDI: 40 \times (\text{Sollwert} - \text{Istwert [nmol/l]}) \times \text{KG [kg]}$$

Bei einer Person mit einem 25-OH-Vitamin-D-Wert von 10 nmol/l und einem Körpergewicht von 65 kg würde sich danach eine initiale Vitamin-D-Dosierung (VDI) bei einem Sollwert von 150 nmol/l von 364 000 I. E. Vitamin D₃ ergeben.

Die auf diese Weise errechnete Initialdosis von 364 000 I. E. Vitamin D₃ sollte über sieben bis zehn Tage verteilt eingenommen werden, das heißt neun Tage lang etwa 40 000 I. E. Vitamin D₃ täglich. Im Anschluss an diese kurzfristige und hoch dosierte Vitamin-D₃-Therapie ist eine regelmäßige Einnahme von täglich 40 bis 60 I. E. Vitamin D₃ pro kg Körpergewicht empfehlenswert. Nach etwa acht Wochen sollte der 25-OH-Vitamin-D-Status nochmals kontrolliert

werden, um zu überprüfen ob die Vitamin-D₃-Dosierung ausreichend war und beibehalten werden kann [20, 23].

Vitamin D in oncology: Update 2015

Vitamin D deficiency is associated with increased incidence of breast and colon cancer as well as with an unfavourable course of non-Hodgkin lymphoma. Vitamin D deficiency is common in cancer patients and is associated with poor cancer prognosis and disease progression. In breast cancer patients under polychemotherapy with anthracycline and taxane, a significant drop in 25(OH)D levels was observed. Osteomalacia represents a new and previously unreported risk factor for the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. In vitamin D deficiency (until it is corrected) oral and parenteral bisphosphonates should not be used. Vitamin D status should be monitored in all cancer patients and treated by adequate vitamin D₃ supplementation. This applies in particular to cancer patients with poor nutritional status, treatment with aromatase inhibitors, bisphosphonates, and CTX containing anthracycline, taxane and monoclonal antibodies as well as in cases of muscular or mucocutaneous disorders, fatigue and tumor cachexia.

Literatur

1. Abbas S, Linseisen J, Slinger T, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of post-menopausal breast cancer – results of a large case-control study. *Carcinogenesis* 2008;29:93–9.
2. Abbas S, Linseisen J, Slinger T, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of post-menopausal breast cancer – results of a large case-control study. *Carcinogenesis* 2008;29:93–9.
3. Bade B, Zdebek A, Wagenpfeil S, et al., Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with increased risk for melanoma and unfavourable prognosis. *PLoS One* 2014;9:e112863.
4. Bedogni A, Saia G, Bettini G, et al. Osteomalacia: the missing link in the pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws? *Oncologist* 2012;17:1114–9.
5. Bergman P, Sperner S, Höjjer J, et al. Low vitamin D levels are associated with higher opioid dose in palliative cancer patients – results from an observational study in Sweden. *PLoS One* 2015;10:e0128223.
6. Berruti A, Cook R, Saad F, et al. Prognostic role of serum parathyroid hormone levels in advanced prostate cancer patients undergoing zoledronic acid administration. *Oncologist* 2012;17:645–52.
7. Bittenbring JT, Neumann F, Altmann B, et al. Vitamin D deficiency impairs rituximab-mediated cellular cytotoxicity and outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with but not without rituximab. *J Clin Oncol* 2014;32:3242–8.

8. Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH)D level needed to maintain a favourable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml. *Osteoporos Int* 2012;23:2479–87.
9. Churilla TM, Brereton HD, Klem M, Peters CA. Vitamin D deficiency is widespread in cancer patients and correlates with advanced stage disease: a community oncology experience. *Nutr Cancer* 2012;64:521–5.
10. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Ungünstige Krebs-Prognose bei niedrigem Vitamin-D-Spiegel. <https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2014/dkfz-pm-14-33-Unguenstige-Krebs-Prognose-bei-niedrigem-Vitamin-D-Spiegel.php> (Zugriff am 27.10.2015).
11. Dev R, Del Fabbro E, Schwartz GG, et al. Preliminary report: vitamin D deficiency in advanced cancer patients with symptoms of fatigue or anorexia. *Oncologist* 2011;16:1637–41.
12. Drake MT, Maurer MJ, Link BK, et al. Vitamin D insufficiency and prognosis in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:4191–8.
13. Favus MJ. Bisphosphonates for osteoporosis. *N Engl J Med* 2010;363:2027–35.
14. Fink M. Vitamin D deficiency is a cofactor of chemotherapy-induced mucocutaneous toxicity and dysgeusia. *J Clin Oncol* 2011;29:e81–2.
15. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, et al. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann Epidemiol* 2009;19:468–83.
16. Ghorbanzadeh-Moghaddam A, Gholamrezaei A, Hemati S. Vitamin D deficiency is associated with the severity of radiation-induced proctitis in cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92:613–8.
17. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3757–63.
18. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta-analysis. *Am J Prev Med* 2007;32:210–6.
19. Grant WB, Cross HS, Garland CF, et al. Estimated benefit of increased vitamin D status in reducing the economic burden of disease in Western Europe. *Prog Biophys Mol Biol* 2009;99:104–13.
20. Gröber U, Holick MF. Vitamin D: Die Heilkraft des Sonnenvitamins. 3., vollständig überarbeitet und erweiterte Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2015.
21. Gröber U, Holzhauer P, Kisters K. Besser durch die Krebstherapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2014.
22. Gröber U, Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermatoendocrinol* 2012;4:158–66.
23. Gröber U, Reichrath J, Holick MF. Live longer with vitamin D? *Nutrients* 2015;7:1871–80.
24. Gröber U, Spitz J, Reichrath J, Kisters K, et al. Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol* 2013;5:331–47.
25. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080S–6S.
26. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: A forgotten hormone important for health. *Public Health Rev* 2010;32:267–83.
27. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–81.
28. Hyppönen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: Nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:860–8.
29. Jensen AO, Lamberg AL, Jacobsen JB, Braae Olesen A, et al. Non-melanoma skin cancer and ten-year all-cause mortality: A population-based cohort study. *Acta Derm Venereol* 2010;90:362–7.
30. Khan QJ, Reddy PS, Kimler BF, et al. Effect of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy vitamin D levels, joint pain, and fatigue in women starting adjuvant letrozole treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119:111–8.
31. Khan QJ, Reddy PS, Kimler BF, et al. Effect of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy vitamin D levels, joint pain, and fatigue in women starting adjuvant letrozole treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119:111–8.
32. Kim WW, Chung SH, Ban EJ, et al. Is preoperative vitamin D deficiency a risk factor for postoperative symptomatic hypocalcemia in thyroid cancer patients undergoing total thyroidectomy plus central compartment neck dissection? *Thyroid* 2015 [Epub ahead of print].
33. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586–91.
34. Lindqvist PG, Epstein E, Landin-Olsson M, Ingvar C, et al. Avoidance of sun exposure is a risk factor for all-cause mortality: Results from the MISS cohort. *J Intern Med* 2014;276:77–86.
35. Marampon F, Gravina GL, Festuccia C, et al. Vitamin D protects endothelial cells from irradiation-induced senescence and apoptosis by modulating MAPK/SirT1 axis. *J Endocrinol Invest*, 2015 Sept 3 [Epub ahead of print].
36. Mohr SB, Gorham ED, Kim J, Hofflich H, et al. Meta-analysis of vitamin D sufficiency for improving survival of patients with breast cancer. *Anticancer Res* 2014;34:1163–6.
37. Mohr SB, Gorham ED, Kim J, Hofflich H, et al. Meta-analysis of vitamin D sufficiency for improving survival of patients with breast cancer. *Anticancer Res* 2014;34:1163–6.
38. Moukayed M, Grant WB. Molecular link between vitamin D and cancer prevention. *Nutrients* 2013;5:3993–4023.
39. Prieto-Alhambra D, Javaid MK, Servitja S, et al. Vitamin D threshold to prevent aromatase inhibitor-induced arthralgia: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2011;125:869–78.
40. Santini D, Galluzzo S, Vincenzi B, et al. Longitudinal evaluation of vitamin D plasma levels during anthracycline- and docetaxel-based adjuvant chemotherapy in early-stage breast cancer patients. *Ann Oncol* 2010;21:185–6.
41. Schöttker B, Jorde R, Peasey A, et al. Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *BMJ* 2014;348:g3656.
42. Tretli S, Schwartz GG, Torjesen PA, Røsbjohm TE. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D and survival in Norwegian patients with cancer of breast, colon, lung, and lymphoma: A population-based study. *Cancer Causes Control* 2012;23:363–70.
43. Wacker M, Holick MF. Vitamin D-effects on skeletal and extraskelatal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013;5:111–48.