

# Vitamin D und Krebs

Wolfgang Bayer

## Zusammenfassung

Zirka 60% der deutschen Bevölkerung weisen einen Vitamin-D-Mangel auf, bestimmt über die Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub>. Vitamin D hat antitumorale Wirkungen wie Apoptose-Induktion oder Inhibierung der Angiogenese. Sonnenlichtexposition verbessert den Vitamin-D-Status und vermindert das Krebsrisiko für die meisten Tumor-Lokalisationen. Die überwiegende Zahl der Studien zeigt, dass niedrige Vitamin-D-Aufnahme oder niedrige Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> mit erhöhter Tumorinzidenz und -mortalität assoziiert sind. Bei Tumorpatienten sind höhere Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> mit niedriger Gesamt- und krebspezifischer Mortalität korreliert.

Schlüsselwörter: Vitamin-D-Mangel, antitumorale Wirkungen, Tumorinzidenz und -mortalität, Überlebensrate bei Tumorpatienten

## Einleitung

Antitumorale Wirkungen von Vitamin D wie Inhibierung der Angiogenese und Induktion von Apoptose konnten in experimentellen Arbeiten gezeigt werden. Zahlreiche epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass eine suboptimale Vitamin-D-Versorgung mit einer erhöhten Tumorinzidenz einhergeht, wenngleich die Datenlage nicht einheitlich ist. In Deutschland weisen zirka 60% der Bevölkerung eine Unterversorgung mit Vitamin D auf [24]. Vitamin D kann in der Haut unter dem Einfluss von UV-B-Licht gebildet werden und Sonnenexposition ist invers assoziiert mit Krebsinzidenz und Tumormortalität. Die Überlebensrate bei Tumoren, die im Sommer diagnostiziert wurden, ist deutlich höher als für solche, die im Winter nachgewiesen wurden [15, 19]. Inzwischen liegen auch erste Interventionsstudien vor, die positive Effekte einer Vitamin-D-Gabe bei Tumorpatienten zeigen.

Bevor auf die spezifischen Zusammenhänge zwischen Vitamin D und Tumorerkrankungen eingegangen wird, sollen nachfolgend einige Grundlagen des Vitamin-D-Stoffwechsels, der Diagnostik, der

Versorgungslage in Deutschland und einer präventivmedizinisch optimalen Vitamin-D-Versorgung abgehandelt werden.

## Nomenklatur

Vitamin D ist ein Gattungsname für eine Gruppe von Seco-Steroiden mit der biologischen Aktivität von Vitamin D. Es handelt sich um fettlösliche Verbindungen mit enger struktureller Verwandtschaft zum Cholesterin. Von besonderer Bedeutung sind

- Vitamin D<sub>3</sub> = Cholecalciferol
- 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> = Calcidiol
- 1,25-Dihydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> = Calcitriol

Für Vitamin D ist eine internationale Einheit (I.E.) definiert. Eine I.E. entspricht 0,025 µg Vitamin D beziehungsweise 1 µg Vitamin D sind 40 I.E.

## Vitamin-D-Stoffwechsel

Vitamin D kann in der Haut aus der Vorstufe 7-Dehydrocholesterin unter dem Einfluss von UV-B-Licht gebildet werden, sodass der Mensch zu einer Eigensynthese von Vitamin D fähig ist. Über die Nahrung aufgenommenes beziehungsweise in der Haut gebildetes Vitamin D wird in der Le-

ber zu 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> metabolisiert. Hauptsächlich in der Niere, aber auch in zahlreichen anderen Zellen und Geweben erfolgt eine zweite Hydroxylierung zum 1,25-Dihydroxy-Vitamin D<sub>3</sub>, dem eigentlich auf den Calciumstoffwechsel wirksamen Metaboliten. Regulatoren des Vitamin-D-Stoffwechsels sind Parathormon, Calcitonin und einige weitere Faktoren. Vitamin D muss heute als Prohormon bezeichnet werden, da es zu hoch wirksamen Steroidhormonen metabolisiert werden kann (Abb. 1).

Die Konzentration von 7-Dehydrocholesterin in der Haut nimmt mit zunehmendem Alter stark ab, was mit einer rückläufigen Eigensynthese von Vitamin D korreliert [28]. Inverse Korrelationen bestehen zwischen dem Körperfett beziehungsweise dem BMI und den Vitamin-D-Konzentrationen im Serum, sodass Übergewicht und Adipositas Risikofaktoren für Vitamin-D-Mangel sind [34].

## Diagnostik

25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> stellt den Hauptpool der Vitamin-D-Metabolite im Plasma dar und eignet sich zur Feststellung von Mangel infolge unzureichender Zufuhr und/oder niedriger UV-Exposition sowie zur Erkennung einer Intoxikation. Die Bestimmung von 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> ist die primäre diagnostische Maßnahme zur Erhebung des Vitamin-D-Status.

1,25-Dihydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> ist der auf den Calciumstoffwechsel aktivste Metabolit. Defizite treten vor allem bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz infolge eines Mangels des nierenständigen Enzyms 1- $\alpha$ -Hydroxylase auf.

25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> ist einer nur geringen homöostatischen Regulation unterworfen, sodass direkte Beziehungen zwischen der Vitamin-D-Aufnahme bezie-

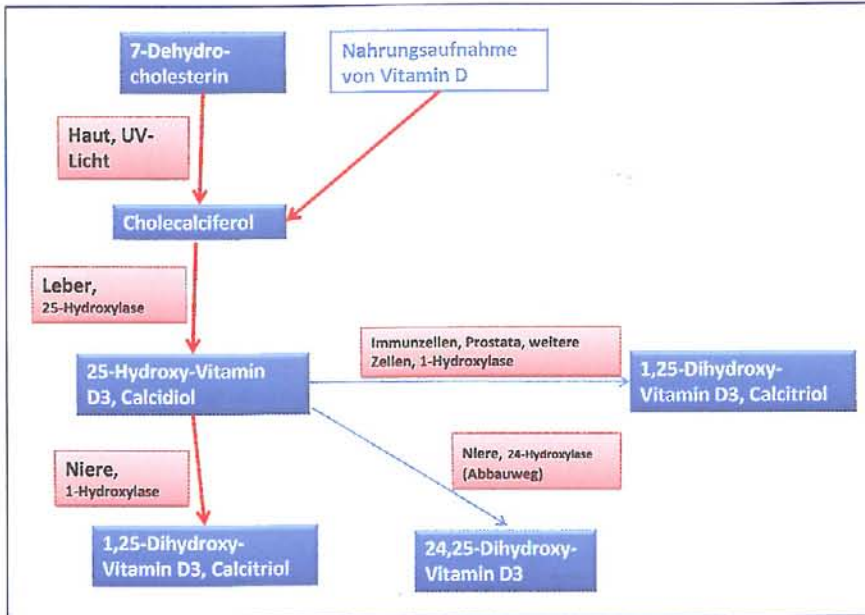


Abb. 1: Vereinfachte Darstellung des Vitamin-D-Stoffwechsels.

ungsweise der Eigensynthese in der Haut und den Konzentrationen dieses Vitamin-D-Metaboliten bestehen. Unter hoch dosierter Zufuhr kommt es zu einem schnellen Anstieg der Konzentrationen dieses Vitamin-D-Metaboliten, die ein Vielfaches der Ausgangswerte erreichen können. 1,25-Dihydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> ist hingegen einer engen homöostatischen Regulation unterworfen, sodass es bei nierengesunden Patienten erst bei langfristiger Einschränkung der Vitamin-D-Zufuhr zu einer Verminderung der Serumkonzentrationen kommt (Abb. 2).

Das untenstehende Befundbeispiel zeigt, dass auch bei ausgeprägten Konzentrationsminderungen von 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> noch normale Werte von 1,25-Dihydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> aufrechterhalten werden können.

### Vitamin-D-Bedarf

Die Expertenmeinungen über eine bedarfsdeckende nutritive Zufuhr bezüglich Vitamin D gehen weit auseinander. Im deutschsprachigen Raum hat die gemeinsame Kommission der Deutschen, Österreichischen und Schweizer Gesellschaft für Ernährung [10] eine Zufuhr von 200 I.E. (5 µg) für Erwachsene bis 65 Jahren und von 400 I.E. (10 µg) pro Tag für Erwachsene über 65 Jahren empfohlen. Aktualisierte Empfehlungen aus den USA [25] nennen 600 I.E. (15 µg) bis zu einem Alter von 70 Jahren und 800 I.E. (20 µg) für über 70-Jährige. Daten epidemiologischer Untersuchungen [24] zeigen jedoch, dass die Vitamin-D-Aufnahme in Deutschland bei Männern bei 2,6 µg pro Tag und bei Frauen bei 2,3 µg pro Tag liegt, sodass 81% der Männer und 89% der Frauen die Empfehlungen (D.A.CH.) nicht erreichen.

Vitamine					
Untersuchung	Ergebnis	Vorbefund	Normalbereich	Einheit	Diagramm
Vitamin D (25-OH-Vitamin D <sub>3</sub> )	21	-	50-175	nmol/l	
1,25-Dihydroxy-Vitamin D <sub>3</sub>	46	-	20-70	pg/ml	

© Labor Dr. Bayer, Stuttgart

Abb. 2: Laborbefund der Vitamin-D-Metabolite.

### Optimierung des Vitamin-D-Status

Der Vitamin-D-Status wird über die Bestimmung der Serumkonzentration des Metaboliten 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> festgestellt. Nach Lehrbuchangaben [35] beträgt der Referenzbereich bei unter 50-Jährigen 50 bis 175 nmol/l, bei über 65-Jährigen 63 bis 175 nmol/l. Daten des Robert-Koch-Institutes [24] zeigen, dass die Grenze von 50 nmol/l von 57,5% der deutschen Erwachsenen unterschritten wird, in der Bevölkerungsgruppe über 65 Jahren von 75%, sogar in der Sommerzeit. Diese Daten bestätigen einen endemischen Vitamin-D-Mangel in Deutschland. Aus präventivmedizinischer Sicht zur Optimierung des Calcium- und Knochenstoffwechsels sowie zur Verminderung von Frakturen und Stürzen sowie zur Prävention von Tumor- und Autoimmunerkrankungen werden von zahlreichen Autoren höhere Zielwerte angegeben, die in einem Bereich von 80 bis 120 nmol/l liegen [8, 22]. Zur Erreichung solcher Konzentrationen ist eine zusätzliche Vitamin-D-Aufnahme von 2.000 bis 4.000 I.E./die über mehrere Monate hinweg erforderlich.

Für eine Gabe von 5.000 I.E. Cholecalciferol/die über drei Monate konnten wir zeigen [7], dass sich die erreichten Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> um den Faktor 3 unterschieden, was auch von anderen Autoren bestätigt wurde [6]. Es gibt daher keine Einheitsdosis für die Vitamin-D-Substitution, vielmehr gilt messen, substituieren, kontrollieren.

### Sonnenexposition und Tumormortalität

Erste Arbeiten hinsichtlich einer inversen Beziehung zwischen Sonnenexposition und Tumormortalität stammen aus dem Jahr 1941 [5], gerieten aber rasch in Vergessenheit. Im letzten Jahrzehnt wurden dann umfangreiche Arbeiten von Grant und Mohr [20, 21] publiziert, die eine inverse Beziehung zwischen der Sonnen-(UV-B-)Exposition und der Tumorzinzidenz und der Tumormortalität für Tumoren verschiedenster Organe sehr wahrscheinlich

machen. Norwegische Arbeitsgruppen konnten für Mamma-, Kolon-, Lungen- und Prostatakarzinome sowie auch für Lymphome und sogar für Melanome nachweisen, dass eine Diagnosestellung der Erkrankung im Sommer und Herbst mit einer um zirka 20% verminderten Mortalität assoziiert war (Übersicht bei [31]).

## Vitamin D, Tumorinzidenz und Tumormortalität

2006 wurden von Giovannucci et al. Ergebnisse der Health Professionals Follow up Study zum Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Status und Tumorinzidenz und -mortalität publiziert. Bei 1095 von insgesamt 47.800 Teilnehmern der Studie wurde die Plasmakonzentration von 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> gemessen. Unter Zugrundelegung wichtiger Determinanten des Vitamin-D-Stoffwechsels wie Vitamin-D-Aufnahme, Sonnenlichtexposition, Hautpigmentierung, BMI und andere Größen wurden die Konzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> in der gesamten Studienkohorte berechnet. In einer 14-jährigen Beobachtungsphase traten 4.286 Karzinome auf und 2.025 karzinomassoziierte Todesfälle. Unter Berücksichtigung verschiedenster Variablen konnte in dieser Studie festgestellt werden, dass eine Erhöhung der Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> um 25 nmol/l zu einer 17-prozentigen Reduktion der gesamten Tumorinzidenz und einer 29-prozentigen Reduktion der karzinomassoziierten Mortalität führt. Signifikant inverse Beziehungen fanden sich insbesondere für kolorektale Karzinome (Risikoreduktion 37%), Pankreaskarzinom (Risikoreduktion 51%) und Ösophaguskarzinom (Risikoreduktion 63%) [16].

Daten der Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Studie [32] zeigten eine Risikoreduktion von 55% hinsichtlich der Tumormortalität für die Patienten in der höchsten Quartile bezüglich der Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub>, verglichen mit der niedrigsten Quartile bei einer Beobachtungszeit von 7,75 Jahren.

Die in den USA durchgeführte NHA-NES-3-Studie an 16.818 Teilnehmern er-

gab keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> und der Gesamtkrebsmortalität unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Rasse und Rauchverhalten. Die Mortalität für kolorektale Karzinome zeigte jedoch eine Reduktion um 72%, wenn Personen mit Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> über 80 nmol/l mit solchen unter 50 nmol/l verglichen wurden [13].

Allerdings sind die Daten zu Vitamin D und Tumorinzidenz und Tumormortalität inkonsistent. So wurden in verschiedenen im Jahr 2010 publizierten Arbeiten aus einer multinationalen prospektiven Studie (Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers) keine Zusammenhänge zwischen den Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> und verschiedenen selteneren Krebslokalisationen (Magen, Pankreas, Ösophagus, Endometrium) gefunden [3, 23, 38]. Auch beim Prostatakarzinom sind die Daten uneinheitlich, wobei in einer Studie aus dem Jahr 2008 [4] keine Zusammenhänge zwischen den Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> und dem Prostatakarzinom-Risiko festgestellt wurden. Vielmehr weisen diese Daten darauf hin, dass höhere Konzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> möglicherweise sogar mit einem erhöhten Risiko für aggressive Tumoren assoziiert sein könnten.

Relativ einheitlich ist die Datenlage für kolorektale Karzinome mit einer deutlichen Reduktion von Tumorinzidenz und Tumormortalität [18, 30, 33, 37] bei höherer Vitamin-D-Aufnahme bzw. höheren Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> sowie für das Mammakarzinom [1, 2, 14, 17].

Eine in Deutschland durchgeführte Fall-Kontroll-Studie an Patientinnen mit einem postmenopausalen Mammakarzinom ergab eine Risikoreduktion von 69%, wenn die Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> über 75 nmol/l lagen im Vergleich zu Konzentrationen unter 30 nmol/l [1]. Für kolorektale Karzinome konnte eine fast lineare inverse Beziehung zwischen den Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> und dem Krebsrisiko gezeigt werden, wobei Werte über

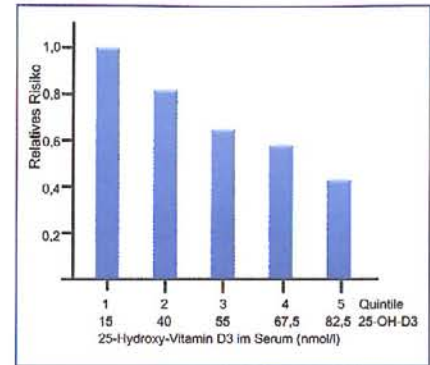


Abb. 3: Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit von den Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub>; nach [18].

82,5 nmol/l mit einer 50-prozentigen Risikoreduktion im Vergleich zu Werten unter 30 nmol/l assoziiert waren [18] (Abb. 3).

## Vitamin D und Mortalität bei bestehenden Tumorerkrankungen

Verschiedene Studien befassen sich mit der Frage der Mortalität bei Krebspatienten in Abhängigkeit von der Vitamin-D-Versorgung.

Bei 304 Teilnehmern der Nurses' Health Professionals Follow-up Study wurde im Untersuchungszeitraum ein kolorektales Karzinom diagnostiziert. Diejenigen Patienten, die Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> in der höchsten Quartile aufwiesen, hatten ein um 48% geringeres Risiko für die Gesamtmortalität und ein um 39% reduziertes Risiko der tumorspezifischen Mortalität im Vergleich zu denjenigen Probanden in der niedrigsten Quartile [26].

Untersuchungen an 512 Patientinnen mittleren Alters (Altersdurchschnitt 50,4 Jahre) mit Mammakarzinomen in frühen Stadien ergaben im Verlauf einer 11,6 Jahre langen Beobachtungszeit, dass Patientinnen mit Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> unter 50 nmol/l im Vergleich zu solchen mit Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> > 72 nmol/l eine um 94% höhere Rezidivrate und ein um 73% höheres Todesfallrisiko [17] hatten.

447 Patienten mit einem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom in frühen Sta-

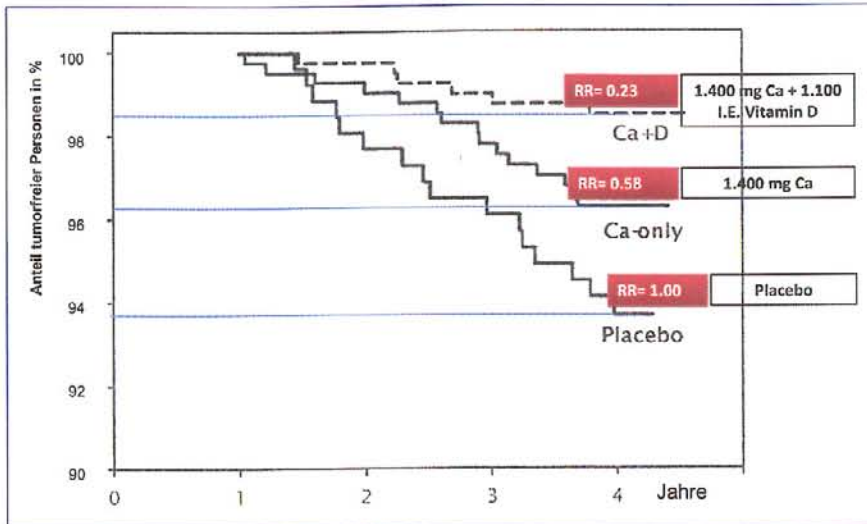


Abb. 4: Anteil tumorfreier Personen unter Gabe von Placebo, Calcium und Calcium + Vitamin D (RR = relatives Risiko); aus [27].

dien wurden 72 Monate beobachtet. Dabei ergab sich eine statistisch nicht signifikante Reduktion der Mortalität für die Patienten mit Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> in der höchsten im Vergleich zur niedrigsten Quartile [39]. Für fortgeschrittenere Stadien erreichte dieser Unterschied statistische Signifikanz.

### Interventionsstudien

2006 wurden Daten aus der Women's Health Initiative (WHI) publiziert [36], einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 36.282 Frauen, die täglich 400 I.E. Vitamin D plus 1.000 mg Calcium erhielten. Während

einer 7-jährigen Beobachtungszeit verstarben 726 Patienten an einer Tumorerkrankung. Für die Vitamin D plus Calcium Gruppe ergab sich im Vergleich zu Placebo eine nicht signifikante Reduktion der Tumormortalität um 11%. Dabei muss darauf hingewiesen werden, dass eine tägliche Gabe von 400 I.E. Vitamin D nicht ausreichend ist, um präventivmedizinisch optimale Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> einzustellen.

Höhere Dosierungen kamen in einer von Lappe et al. [27] publizierten Studie zur Anwendung. In 3 Gruppen wurde die Gabe von Placebo [Gruppe 1] verglichen mit Calcium-Supplementierung (1.400 mg Calcium/die) [Gruppe 2] bzw. Calcium

(1.400 mg Calcium/die) plus 1.100 I.E. Vitamin D [Gruppe 3]. Verglichen mit der Placebogruppe ergab sich für Vitamin D und Calcium eine Risikoreduktion von 77% im Vergleich zu Placebo, für die Calciumgabe allein eine Risikoreduktion um 42% (Abb. 4).

### Vitamin D und Chemotherapie

Einige Studien haben sich mit dem Einfluss einer Chemotherapie auf den Vitamin-D-Status befasst. So haben Patienten mit metastasierenden kolorektalen Karzinomen und Chemotherapie ein 3,7fach höheres Risiko für einen schweren Vitamin-D-Mangel (25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> < 37,5 nmol/l) als Patienten vor Chemotherapie [12]. Patientinnen mit Mammakarzinom unter Chemotherapie bei gleichzeitiger Gabe von Bisphosphonaten und 400 I.E. Cholecalciferol/die wiesen zu 85% Konzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> < 75 nmol/l auf [9]. Eine Vitamin-D-Zufuhr von 400 I.E./die, was dem Doppelten der aktuellen Empfehlungen der DGE für Erwachsene bis 65 Jahre entspricht, ist damit nicht ausreichend, um einen präventivmedizinisch optimalen Vitamin-D-Status bei diesen Patientinnen einzustellen.

### Antitumorale Wirkungen von Vitamin D

Über die in vielen experimentellen Arbeiten beschriebene Angiogenesehemmung und Apoptoseinduktion [11, 29] dürften dem Vitamin D eine ganze Reihe weiterer antitumorale Wirkungen zukommen, wobei nicht zuletzt auch die in vielen Studien gezeigten antientzündlichen und immunmodulatorischen Wirkungen hervorzuheben sind (Abb. 5).

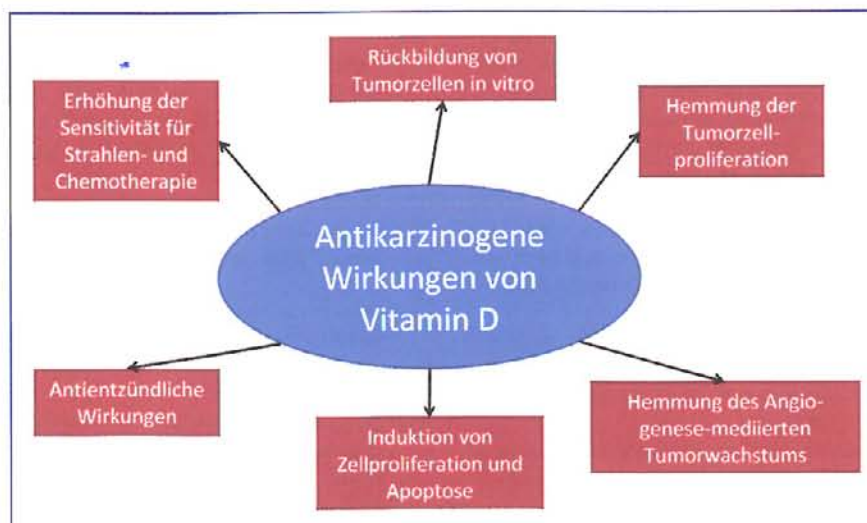


Abb. 5: Antikarzinogene Wirkungen von Vitamin D.

### Diskussion

Die überwiegende Mehrheit der deutschen Bevölkerung erreicht nicht die schon niedrigen Zufuhrempfehlungen der deutschsprachigen Ernährungsgesellschaften (D.A.CH.) und es muss in Deutschland von einem endemischen Vitamin-D-Mangel ausgegangen werden. Circa 57% der Bevölkerung unterschreiten den Schwell-

lenwert von 50 nmol/l bezüglich der Serumkonzentration von 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> und haben damit einen laborchemisch nachweisbaren Vitamin-D-Mangel. Zahlreiche neuere Arbeiten weisen darauf hin, dass ein Bereich von 80 bis 120 nmol/l bezüglich 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> als präventivmedizinisch optimal einzustufen ist.

Prospektive Follow-up-Studien und kontrollierte randomisierte Studien weisen darauf hin, dass ein optimaler Vitamin-D-Status mit einer verminderten Inzidenz und Progression von Tumorerkrankungen einhergeht. Dabei sind die Daten für Mammakarzinome und kolorektale Karzinome in guter Übereinstimmung, während sich für andere Tumoren wie Prostata-Ca., Ösophagus-Ca. oder Pankreas-Ca. in der Literatur durchaus widersprüchliche Angaben hinsichtlich eines inversen Zusammenhangs zwischen der Vitamin-D-Versorgung beziehungsweise den Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> und der Tumorzinidenz finden. Betrachtet man die Gesamt- und die tumorassoziierte Mortalität, so belegen die meisten der publizierten Studien eine deutliche Risikosenkung mit ansteigenden Vitamin-D-Konzentrationen. Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> in einer Größenordnung von 75 bis 90 nmol/l dürften dabei für einen optimalen protektiven Effekt erforderlich sein.

Erste Interventionsstudien ergeben positive Daten hinsichtlich einer Risikosenkung durch zusätzliche Vitamin-D-Gaben (meist in Zusammenhang mit Calciumgaben), müssen jedoch durch weitere Studien an größeren Kollektiven bestätigt werden.

Vor dem Hintergrund der weit verbreiteten suboptimalen Vitamin-D-Versorgung, viel versprechenden (wenngleich nicht einheitlichen) Daten aus epidemiologischen und Interventionsstudien und einer einfachen und kostengünstigen Substitutionsmöglichkeit sollten daher die allgemeinen Empfehlungen für die Vitamin-D-Zufuhr erhöht werden. Günstige Wirkungen sind dabei auch im Hinblick auf kardiovaskuläre, neurologische, metabolische und Autoimmunerkrankungen zu erwarten. Bei Patienten mit bereits beste-

hender Tumorerkrankung sollte der Vitamin-D-Status geprüft und gegebenenfalls durch eine individuell optimierte Substitution verbessert werden.

## Literatur

- [1] 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
- [2] Abbas S. et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and premenopausal breast cancer in a German case-control-study. *Int J Cancer* 2009; 124: 250–255
- [3] Abnet CC. et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of esophageal and gastric cancer: Cohort consortium vitamin D pooling project of rarer cancers. *Am J Epidemiol* 2010; 172: 94–106
- [4] 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
- [5] Apperly FL. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. *Cancer Res* 1941; 1: 191–195.
- [6] Baggerly C. Vortrag. Vitamin D – Update 2011. Kongress Berlin, 09.04.2011
- [7] Bayer W, Wührer K. Hochdosierte Vitamin D-Substitution: Einfluss auf Vitamin D und Parathormon. *Z Orthomol Med* 2010; 4: 1–8
- [8] Bischoff-Ferrari HA et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18–28
- [9] Crew KD et al. High prevalence of vitamin D deficiency despite supplementation in premenopausal women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2151–2156
- [10] D.A.CH. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Frankfurt: Umschau Braus; 2000
- [11] Diaz GD et al. Apoptosis is induced by the active metabolite of vitamin D3 and its analogue EB1089 in colorectal adenoma and carcinoma cells: possible implications for prevention and therapy. *Cancer Res* 2000; 60: 2304–2312
- [12] Fakhri MG et al. Chemotherapy is linked to severe vitamin D deficiency in patients with colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 219–224
- [13] Freedman DM et al. Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1594–1602
- [14] Garland CF et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 708–711
- [15] Giovannucci E et al. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: a review. *Cancer Causes Control* 2005; 16: 83–95
- [16] Giovannucci E et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 451–459
- [17] Goodwin JP et al. Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3271–3273
- [18] Gorham ED et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med* 2007; 32: 210–216
- [19] Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 2002; 94: 1867–1875
- [20] Grant WB, Garland CF. The association of solar ultraviolet B (UVB) with reducing risk of cancer: Multifactorial ecologic analysis of geographic variation in age-adjusted cancer mortality rates. *Anticancer Res* 2006; 26: 2687–2700
- [21] Grant WB, Mohr SB. Ecological studies of ultraviolet B, vitamin D and cancer since 2000. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 446–454
- [22] Heaney RP. The vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 13–19
- [23] Helzlsouer KJ. Overview of the cohort consortium vitamin D pooling project for rarer cancers. *Am J Epidemiol* 2010; 172: 4–9
- [24] Hintzpeter B et al. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 1079–1089
- [25] Institute of Medicine of the National Academies (USA), Report Brief, November 2010
- [26] Kimmie N et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and survival in patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2984–2991
- [27] Lappe JM et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1586–1591
- [28] MacLaughlin J et al. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D. *J Clin Invest* 1985; 76: 1536–1538
- [29] Mantell DJ et al. 1- $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Circulation Res* 2000; 87: 214–220
- [30] Martinez ME et al. Calcium, vitamin D and occurrence of colorectal cancer among women. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1375–1382
- [31] Moan J et al. Addressing the health benefits and risks, involving vitamin D or skin cancer, of increasing sun exposure. *PNAS* 2008; 105: 668–673
- [32] Pilz S et al. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D predict fatal cancer in patients referred to coronary angiography. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 1228–1233

- [33] Raman M et al. Vitamin D and gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Ther Adv Gastroenterol* 2011; 4: 49–63
- [34] Snijder M et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4119–4123
- [35] Thomas L, Hrsg. *Labor und Diagnose*. 7. Aufl. Frankfurt: TH-Books; 2008
- [36] Wactawski-Wende J et al. Calcium and Vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 684–696
- [37] 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
- [38] Zelenluch-Jacquotte A et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of endometrial cancer: Cohort consortium vitamin D pooling project of rarer cancers. *Am J Epidemiol* 2010; 172: 36–46

- [39] Zhou W et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels predict survival in early-stage non-small cell lung cancer patients. *J Clin Oncol* 2007; 25: 479–485

**online:**

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1257669>

**Korrespondenzadresse**

Dr. rer. nat. Wolfgang Bayer  
 Laboratorium Dr. Bayer  
 Bopserwaldstr. 26  
 70184 Stuttgart  
 E-Mail: [info@labor-bayer.de](mailto:info@labor-bayer.de)  
[www.labor-bayer.de](http://www.labor-bayer.de)

**Summary**

About 60 % of the German population has an insufficient vitamin D status, determined by serum concentrations of 25-hydroxy-vitamin D<sub>3</sub>. Vitamin D exerts anticarcinogenic effects, including inhibition of angiogenesis and induction of apoptosis. Sunlight exposure, which improves the vitamin D status, lowers the total risk of cancer. Low vitamin D intake or low serum concentrations of 25-hydroxy-vitamin D<sub>3</sub> are associated with increased cancer incidence and mortality in most but not all prospective studies or randomized controlled trials. In cancer patients higher concentrations of 25-hydroxy-vitamin D<sub>3</sub> are interrelated with an improvement in overall survival.

**Keywords** Vitamin D insufficiency, anticarcinogenic effects, cancer incidence, cancer mortality, survival in cancer patients

# selenase®

Das Selen, dem Sie  
vertrauen können



**Bei Selenmangel: in der  
Tumorthherapie und Nachsorge**

- reduziert therapiebedingte Nebenwirkungen
- unterstützt das Immunsystem
- ist sehr gut verträglich

Wir forschen.



biosyn Arzneimittel GmbH  
 Schorndorfer Str. 32 · 70734 Fellbach · [www.biosyn.de](http://www.biosyn.de)  
 Gerne senden wir Ihnen nähere Informationen.

**selenase® 100 µg / T**

**Wirkstoff:** Natriumselenit-Pentahydrat. 50 µg Selen pro ml. **Anwendungsgebiete:** Nachgewiesener Selenmangel, der ernährungsmaßig nicht behoben werden kann. Ein Selenmangel kann auftreten bei Maldigestions- und Malabsorptionszuständen sowie bei Fehl- und Mangelernährung (z. B. totale parenterale Ernährung). **Zusammensetzung:** selenase® 100 µg pro Injektion: 1 Ampulle mit 2 ml Injektionslösung enthält: 0,333 mg Natriumselenit-Pentahydrat, entsprechend 100 µg (Mikrogramm) Selen. selenase® T pro Injektion: 1 Injektionsflasche mit 10 ml / 20 ml Injektionslösung enthält: 1,67 mg / 3,33 mg Natriumselenit-Pentahydrat, entsprechend 500 µg / 1000 µg (Mikrogramm) Selen. selenase® 100 µg peroral: 1 Trinkampulle mit 2 ml Lösung enthält: 0,333 mg Natriumselenit-Pentahydrat, entsprechend 100 µg (Mikrogramm) Selen. selenase® T peroral: 1 ml Lösung enthält: 0,167 mg Natriumselenit-Pentahydrat, entsprechend 50 µg (Mikrogramm) Selen. Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke. **Gegenanzeigen:** Selenintoxikationen. **Darreichungsform, Packungsgrößen:** selenase® 100 µg pro Injektion: 10 (N2) bzw. 50 Ampullen mit 2 ml Injektionslösung. selenase® T pro Injektion: 2 (N1) bzw. 10 (N2) Injektionsflaschen mit 10 ml Injektionslösung, Klinikpackung 30 (3 x 10) bzw. 50 (5 x 10) Injektionsflaschen mit 10 ml Injektionslösung, 2 (N1) bzw. 10 (N2) Injektionsflaschen mit 20 ml Injektionslösung, Klinikpackung 30 (3 x 10) bzw. 50 (5 x 10) Injektionsflaschen mit 20 ml Injektionslösung. selenase® 100 µg peroral: 20 (N1), 60 (N3) bzw. 90 (N3) Trinkampullen mit 2 ml Lösung. selenase® T peroral: 10 Trinkflaschen mit 10 ml Lösung zum Einnehmen und 1 Messbecher (N1). Verschreibungspflichtig