

Vitamin D und Mammakarzinom

Was ist in der Nachsorge zu beachten?

Steffen Wagner

Aktuelle Daten zum Mammakarzinom weisen auf ein höheres Rezidivrisiko bei niedrigem Vitamin-D-Spiegel hin, sodass diese in der Nachsorge Beachtung finden sollten.

Vitamin D₃ (Cholecalciferol) wird in der Haut unter Einfluss von UV-B-Licht aus 7-Dehydrocholesterin gebildet, aber auch direkt aus der Nahrung aufgenommen. In der Leber wird es weiter zu 25-Hydroxy-Vitamin D₃ hydroxyliert (spiegelt die Versorgungslage wider), vor allem in der Niere zum wirksamsten Metaboliten 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ (Calcitriol, homöostatische Regulation) umgewandelt (s. Abb. 1). Neben der bekannten Wirkung am Knochen kommen ständig neue Erkenntnisse über zahlreiche Gewebe mit Vitamin-D-Rezeptoren bzw. Vitamin-D-abhängige biochemische und genetische Regulationswege hinzu. Insbesondere der Einfluss auf die

Karzinogenese ist ein Forschungsschwerpunkt von wachsendem Interesse.

Vitamin D und Tumorzinzidenz

Eine im Frühjahr 2013 publizierte Auswertung der ESTHER-Studie (2) sorgte im kleinen Saarland für Aufmerksamkeit: Saarländer mit niedrigen Vitamin-D-Spiegeln hatten ein 1,4-fach höheres Risiko, an einem Karzinom zu sterben als solche mit normalen Vitamin-D-Werten. Die vom DKFZ in Heidelberg geleitete Kohortenstudie umfasste 9.949 Teilnehmer mit einer medianen Beobachtungsdauer von acht Jahren (weitere Risiken: Tod durch Atemwegserkrankung:

HR 2,4; Tod aus kardiovaskulärer Ursache: RR 1,4). 46% der Probanden wiesen einen zu niedrigen Wert auf.

Über einen möglichen Zusammenhang zwischen Lichtexposition bzw. Vitamin-D-Versorgung und Tumorzinzidenz vor allem bei Gastrointestinalkarzinomen und Mammakarzinom wurde in der Vergangenheit zahlreich berichtet (1), während eine direkte Kausalität bislang nicht gezeigt werden konnte.

Ein Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE e.V., www.dge.de) aus dem Jahr 2012 kommt nach sorgfältiger Analyse sogar zu dem Schluss: „Nach den vorliegenden Ergebnissen besteht mit möglicher Evidenz kein Zusammenhang zwischen der Vitamin-D-Serumkonzentration und dem Risiko für Brustkrebs“.

Nach aktueller Datenlage gelten folgende Normalwerte für 25-Hydroxy-Vitamin D₃ (3):

- Mangel: <50 nmol/L,
- unzureichende Versorgung: 51–74 nmol/L,
- ausreichende Versorgung: >75 nmol/L.

Vitamin D und Rezidivrisiko bei Mammakarzinom

Pamela Goodwin und Mitarbeiter von der Universität Toronto zeigten 2009 (4) erstmals ein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko (HR 1,94; 95% KI 1,16–3,25; s. Abb. 2) und Mortalitätsrisiko (HR 1,73; 95% KI 1,05–2,86) für Mammakarzinompatientinnen mit sehr niedrigen Vitamin-D-Werten (<20 nmol/L). Ihre Studie umfasste 512 adjuvant behandelte Patientinnen mit einem medianen Follow-up von 11,6 Jahren, die sich vor Therapiebeginn einer Serumanalyse unter-

Vitamin-D-Stoffwechsel

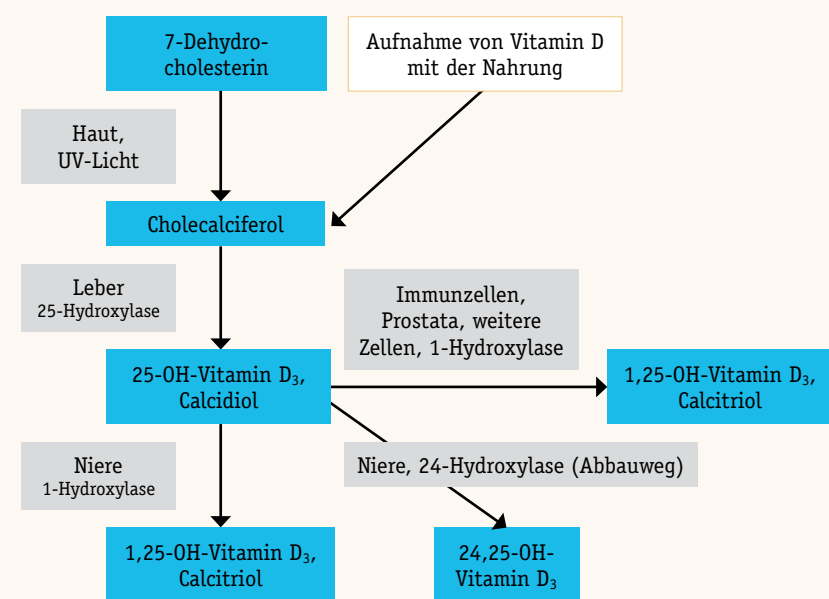


Abb. 1: Schematische Darstellung des Vitamin-D-Stoffwechsels (1)

Vitamin D und krankheitsfreies Überleben

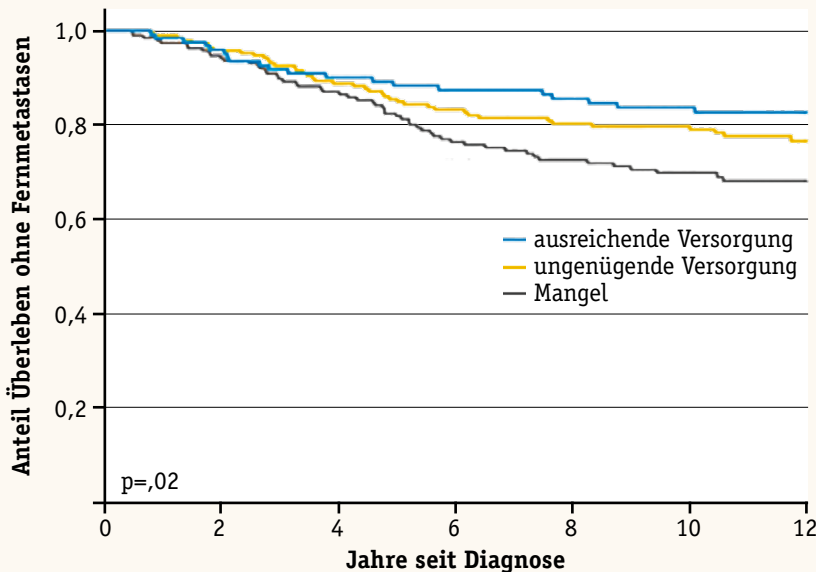


Abb. 2: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit zu Vitamin-D-Serumspiegel bei Patientinnen mit Mammakarzinom (4)

zogen. Das geringste Rezidivrisiko hatten Probandinnen mit Werten zwischen 90 und 100 nmol/l (36–40 ng/ml).

Die gleiche Arbeitsgruppe stellte auf dem ASCO 2013 eine Metaanalyse (n=4.885, acht Studien) adjuvant behandelter Mammakarzinompatientinnen vor (5). 36,8% der Probandinnen wiesen niedrige Werte auf, wobei allerdings unterschiedliche Grenzwerte verwendet wurden. Das Rezidivrisiko war bei niedrigen Werten 2,13-fach (HR 95% KI 1,64–2,78), das Mortalitätsrisiko 1,76-fach (HR 95% KI 1,35–2,3) höher als bei normalen Werten.

Auf dem SABCS 2012 wurde eine Teilauswertung der AZURE-Studie (n=33.609) vorgestellt (6): Patientinnen mit normalen Serumspiegeln (≥ 30 nmol/l) entwickelten signifikant seltener Knochenmetastasen (HR 0,11; $p=0,0257$) und seltener viszerale Metastasen (HR 0,56; $p=0,0519$) als solche mit niedrigen Werten (< 30 nmol/l). Die vergleichend bestimmten Knochenumbau-

marker C-Telopeptid (CTX) und N-terminale PINP zeigten keinerlei Korrelation zum Krankheitsverlauf.

Was bringt die Vitamin-D-Substitution?

■ Krebsprävention

Eine signifikante Auswirkung auf die Krebsmortalität durch Vitamin-D-Einnahme konnte bislang in Interventionsstudien nicht durchgängig nachgewiesen werden.

Eine plazebokontrollierte Interventionsstudie (n=1.179) konnte 2007 eine signifikante Reduktion der Krebsinzidenz (RR 0,4; KI 0,2–0,82) unter vierjähriger Einnahme von 1.000 IE Vitamin D und 1.500 mg Kalzium nachweisen (7).

Die doppelblinde, plazebokontrollierte WHI-Studie („Women’s Health Initiative“, n=36.282) zeigte eine nichtsignifikante Absenkung des Krebsrisikos bei postmenopausalen Frauen (RR 0,89; KI 0,77–1,03), die täglich 400 IE Vitamin D und 1.000 mg Kalzium einnahmen (8).

Eine weitere plazebokontrollierte Studie (n=36.282) konnte keinen Effekt auf die Inzidenz eines Mammakarzinoms feststellen, allerdings wurden hier lediglich 400 IE substituiert. Patientinnen, die bereits zuvor Vitamin D einnahmen, zeigten jedoch ein niedrigeres Risiko (9).

■ Substitution bei diagnostiziertem Mammakarzinom

Belastbare Daten aus Interventionsstudien zur Substitution bei Mammakarzinom existieren aktuell keine. Eine laufende groß angelegte Studie (www.vitalstudy.org) versucht u.a. auch diese Frage zu klären und hat bereits zeigen können, dass es bei Vitamin-D-Substitution zu einer Besserung aromatasehemmerbedingter Beschwerden kommen kann (10).

Allein aus osteologischer Sicht ist eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung gerade bei Patientinnen mit Mammakarzinom wünschenswert. Onkologische Therapien wie Zytostatika und Aromatasehemmer beeinflussen den Knochenstoffwechsel negativ und können zu einer Verminderung der Knochendichte bis hin zur Osteoporose führen.

Die DGE stuft u. a. Menschen über 65 Jahre und solche mit eingeschränkter Mobilität als Risikogruppe für die Entwicklung eines Vitamin-D-Mangels ein.

Substitution – aber wie?

Die aktuellen Daten zum möglicherweise deletären Krankheitsverlauf bei Vitamin-D-Mangel sollten im Rahmen der Brustkrebsnachsorge mit der Patientin besprochen werden und können zur Empfehlung einer laborchemischen Analyse (Selbstzahlerleistung) führen.

Bei niedrigen Spiegel sollte eine Beratung zur Ernährung (hohes Vorkommen in Fettsäuren wie Makrele und Hering, aber auch Eiern, Pilzen, Milch) und zur moderaten UV-Exposition (etwa 10–20 Minuten täglich Besonnung

von Gesicht, Händen, Teilen von Armen und Beinen) erfolgen (www.dge.de).

Die üblichen Präparate mit 400–1.000 IE Cholecalciferol eignen sich bei leicht erniedrigten Spiegeln nach Ausschöpfung der Zufuhr und zur Überbrückung der dunklen Jahreszeit oder wenn ein Aufenthalt im Freien nicht möglich ist.

Für die Korrektur sehr niedriger Spiegel bei Patientinnen ohne klinische Besonderheiten haben sich hoch dosierte Präparate bewährt (z. B. Cholecalciferol-Kapseln à 20.000 IE, 50 Stück kosten etwa 24 Euro). Bei niedrigen Werten (<50 nmol/l) empfiehlt sich eine zwei- bis dreimalige Gabe pro Woche für zwei Monate, bei Erreichen von Normalwerten (>75 nmol/l) eine Erhaltungsdosis von einer Kapsel alle zehn Tage (3).

Zu Beginn einer Substitution sollten Kalzium (insbesondere bei Knochenmetastasen), Phosphat, Kreatinin und gegebenenfalls Parathormon kontrolliert werden (3). Bei klinischen Besonderheiten ist eine interdisziplinäre internistisch/endokrinologische Betreuung empfehlenswert.

Zusammenfassung

Trotz ausstehendem Kausalitätsnachweis gibt es zahlreiche Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Mangel und eingeschränkter Prognose bei Patientinnen mit Mammakarzinom, die schwerlich ignoriert werden können. Die Effekte einer Substitution auf den Krankheitsverlauf sind wissenschaftlich nicht ausreichend untersucht. Jedoch ist eine ausreichende Versorgung bekanntermaßen bereits aus osteologischer Sicht insbesondere unter antihormoneller Therapie anzuraten. Möglicherweise können Nachsorgepatientinnen von einer individuellen Substitution mit 25-Hydroxy-Vitamin D auch aus onkologischer Sicht profitieren.

Literatur

1. Bayer W: Vitamin D und Krebs. Deutsche Zeitschrift für Onkologie (2011) 106–111.
2. Ordóñez-Mena JM, Schöttker B, Haug U et al.: Serum 25-hydroxyvitamin D and cancer risk in older adults: results from a large German prospective cohort study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 22 (2013) 905–916. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1332. Epub 2013 Mar 5.
3. Minnemann T, Ludwig M, Bullmann C: Vitamin-D-Substitution. FRAUENARZT 52 (2011) 982–996.
4. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI et al.: Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in early breast cancer. J Clin Oncol 27 (2009) 3757–3763. doi: 10.1200/JCO.2008.20.0725. Epub 2009 May 18.
5. Rose AAN, Elser C, Goodwin PJ: The relationship between serum vitamin D levels and breast cancer prognosis: a meta-analysis. J Clin Oncol 31 (2013) (suppl May 20, abstr 1521).
6. Coleman RE, Rathbone EJ, Marshall HC et al.: Vitamin D, but not bone turnover markers, predict relapse in women with early breast cancer: an AZURE translational study. Vortrag auf dem SABCS 2012.
7. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies et al.: Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of randomized trial. Am J Clin Nutr 85 (2007) 1586–1591).
8. La Croix AZ, Kotchen J et al.: Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: The Women Health Initiative calcium-vitamin D randomized controlled trial. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 64 (2009) 559–567.
9. Chlebowski RT, Johnson KC et al.: Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 100 (2008) 1581–1591. doi: 10.1093/jnci/djn360. Epub 2008 Nov 11.
10. Khan QJ, Bruce F et al.: Randomized trial of vitamin D3 to prevent worsening of musculoskeletal symptoms and fatigue in women with breast cancer starting adjuvant letrozole: The VITAL trial. J Clin Oncol 30 (2012) (suppl; abstr 9000).



Autor

**Dr. med.
Steffen Wagner**

Frauenärzte Saarbrücken West
Onkologischer und operativer
Schwerpunkt
Lebacher Straße 78
66113 Saarbrücken
Kooperation mit NATUM e. V.
kontakt@frauenarzt-saar.de