

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Vogt

**Umbrella Review zum Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Spiegel sowie Vitamin-D-
Aufnahme und ausgewählten Krebsarten**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der theoretischen Medizin
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2024

(entsprechend dem Jahr der mündlichen Prüfung)

vorgelegt von: Matthias Schömann-Finck
geb. am: 05. März 1979 in Bernkastel-Kues

Tag der Promotion: 28.10.2024
Dekan: Prof. Dr. Matthias Hanning
Berichterstatter: Prof. Dr. Jörg Reichrath
Prof. Dr. Klaus Römer

Inhalt

1	Zusammenfassung.....	4
2	Einleitung	7
3	Material und Methodik	13
3.1	Studienprotokoll und Registrierung.....	13
3.2	Suchstrategie	14
3.3	Auswertung	17
3.4	Studienselektion.....	17
3.5	Qualitätsbeurteilung	20
3.6	Evidenzbewertung.....	21
3.7	Präsentation der Ergebnisse	22
4	Ergebnisse	23
4.1	Brustkrebs.....	23
4.2	Prostatakarzinom	37
4.3	Pankreaskarzinom	46
4.4	Darmkrebs	52
4.5	Bronchialkarzinom.....	66
4.6	Ergebniszusammenfassung	76
5	Diskussion.....	78
5.1	Ergebnisdiskussion nach Entitäten.....	78
5.2	Entitätsübergreifende Diskussion der Ergebnisse	90
5.3	Methodendiskussion.....	101
5.4	abschließende Bewertung.....	105
6	Verzeichnisse.....	109
6.1	Abbildungsverzeichnis.....	109
6.2	Tabellenverzeichnis.....	109
6.3	Abkürzungsverzeichnis	110
6.4	Literaturverzeichnis	112
	Anhang.....	132
	Anhang 1 – exkludierte Studien zum Mammakarzinom.....	132
	Anhang 2 – exkludierte Studien zum Prostatakarzinom	134
	Anhang 3 – exkludierte Studien zum Pankreaskarzinom	134
	Anhang 4 – exkludierte Studien zum kolorektalen Karzinom.....	135
	Anhang 5 – exkludierte Studien zum Bronchialkarzinom.....	136
	Publikationen/ Dank	137
	Lebenslauf.....	138

1 Zusammenfassung

Umbrella Review zum Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Spiegel sowie Vitamin-D-Aufnahme und ausgewählten Krebsarten

Hintergrund: Krebs ist ein großes Public-Health-Problem in den westlichen Industriegesellschaften. Krebs steht über mehrere Mechanismen mit Vitamin D in Verbindung und Vitamin-D-Mangel wiederum ist ebenfalls in den westlichen Gesellschaften weit verbreitet. Ein positiver Einfluss von Vitamin D auf Krebs wird diskutiert, aber jüngere Umbrella Reviews über die extraskelettalen Wirkungen von Vitamin D haben Krebs nicht thematisiert. Dementsprechend ist eine Übersicht über den Forschungsstand vonnöten.

Materialien und Methoden: Es wurde ein Umbrella Review (PROSPERO Registrierungsnummer: CRD42021244758) erstellt, um einen Überblick über systematische Übersichtsarbeiten, mit oder ohne Metaanalyse, zum Zusammenhang zwischen Vitamin D und Inzidenz beziehungsweise Mortalität von fünf der wichtigsten Krebsarten zu erhalten. Betrachtet wurden Brustkrebs, Darmkrebs, Lungenkrebs, Pankreaskarzinom sowie Prostatakrebs. 41 systematische Übersichtsarbeiten mit 281 Einzelstudien wurden in den Review eingeschlossen.

Ergebnisse: Zwischen dem 25(OH)D-Spiegel und der Sterblichkeit ergeben sich für alle fünf betrachteten Krebsarten inverse Zusammenhänge. Für Brustkrebs, Darmkrebs, Lungenkrebs, Pankreaskarzinom zeigt sich zudem auch die Möglichkeit einer geringeren Inzidenz durch höhere 25(OH)D-Spiegel. Ausnahme ist der Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Spiegel und der Inzidenz von Prostatakrebs, hier gibt es Anzeichen für einen schädlichen Einfluss höherer 25(OH)D-Spiegel. Weniger deutlich sind die Zusammenhänge zwischen der Vitamin-D-Zufuhr und der Inzidenz der fünf betrachteten Krebsarten. Nur einzelne der inkludierten Metaanalysen bei Brustkrebs, Darmkrebs und Lungenkrebs zeigen Hinweise auf protektive Wirkungen von Vitamin-D-Zufuhr. Zu Prostata- und Pankreaskarzinom werden keine Zusammenhänge berichtet. Die Zusammenhänge zwischen Sterblichkeit und Vitamin-D-Zufuhr sind ebenfalls weniger eindeutig. Einzig für Darmkrebs berichtet die einzige inkludierte Metaanalyse eine mögliche Mortalitätsreduktion durch Vitamin-D-Aufnahme. Für Prostata- und Brustkrebs zeigen sich uneinheitliche Ergebnisse und für Bauchspeicheldrüsen- und Lungenkrebs liegen gar keine Daten vor.

Schlussfolgerung: Für die untersuchten Krebsarten zeigen sich inverse Korrelationen zwischen Vitamin-D-Status und Sterblichkeit. Ebenso zeigen sich inverse Zusammenhänge zwischen Vitamin-D-Status und der Inzidenz (für Brustkrebs, Darmkrebs, Lungenkrebs). Für die Inzidenz des Pankreaskarzinoms zeigt sich kein Zusammenhang und für Prostatakarzinome die Möglichkeit eines negativen Einflusses von höheren Vitamin-D-Leveln. Die Daten zur Vitamin-D-Zufuhr sind durchweg weniger eindeutig. Da die meisten Übersichten Beobachtungsstudien umfassen, kann keine Kausalität abgeleitet werden. Ebenso zeigt sich eine Vielzahl

methodischer Unterschiede zwischen den inkludierten Übersichtsarbeiten, etwa beim Umgang mit Confoundern. Zudem ist insbesondere auf unterschiedliche Studiendesigns auf Ebene der Einzelstudien in den Übersichtsarbeiten zu verweisen. Die verschiedenen Studiendesigns (prospektiv vs. retrospektiv oder Interventions- vs. Beobachtungsstudien) haben spezifische Vor- und Nachteile und erschweren den Vergleich der Einzelstudien aber auch den Vergleich der unterschiedlichen Reviews im vorliegenden Umbrella Review. Deshalb erscheint es wichtig, weitere Studien zum Thema Vitamin D und Krebs durchzuführen und insbesondere die Methodik weiterzuentwickeln. Trotz der methodischen Probleme verdichten sich mit dieser Arbeit die Hinweise, dass ausreichende 25(OH)D-Spiegel protektive Effekte haben.

Umbrella review on the relationship between vitamin D levels and vitamin D intake and selected types of cancer

Background: Cancer is a major public health problem in Western industrialized societies. Cancer is linked to vitamin D via several mechanisms and vitamin D deficiency is also prevalent in Western societies. A positive effect of vitamin D on cancer is discussed, but recent umbrella reviews on extra-skeletal effects of vitamin D did not turn their attention on cancer. Accordingly, an overview of the current state of research is needed.

Materials and methods: An umbrella review (PROSPERO registration number: CRD42021244758) was conducted to provide an overview of systematic reviews, with or without meta-analysis, on the association between vitamin D and incidence or mortality of five of the most important cancers. Breast cancer, colorectal cancer, lung cancer, pancreatic cancer and prostate cancer were considered. 41 systematic reviews with 280 individual studies were included in the review.

Results: Inverse correlations were found between the 25(OH)D level and mortality for all five types of cancer. For breast cancer, colorectal cancer, lung cancer and pancreatic cancer, there are also hints of a lower incidence due to higher 25(OH)D levels. An exception is the association between 25(OH)D levels and the incidence of prostate cancer, where there are signs of a harmful influence of higher 25(OH)D levels. The correlations between vitamin D intake and the incidence of the examined cancers are less clear. Not all of the meta-analyses included for breast cancer, colorectal cancer and lung cancer show evidence of beneficial effects of vitamin D intake. No associations are reported for prostate and pancreatic cancer. The correlation between mortality and vitamin D intake is also less clear. For colorectal cancer the only included meta-analysis reports a possible mortality reduction through vitamin D intake. The results for prostate and breast cancer are inconsistent and no data is available for pancreatic and lung cancer.

Conclusion: The results show inverse correlations between vitamin D levels and mortality for the investigated cancers. Likewise, there are inverse correlations between vitamin D levels

and incidence (for breast, colorectal and lung cancer). There is no correlation between vitamin D levels and incidence of pancreatic cancer and the possibility of a negative influence of higher vitamin D levels regarding prostate cancer. The data on vitamin D intake is less conclusive. As most reviews analyzed observational studies, conclusions on causality can not be made. There are several methodological differences between the included reviews, for example the adjustment of confounders. In addition, different study designs at the level of the individual studies in the reviews should be noted in particular. The different study designs (prospective vs. retrospective or intervention vs. observational studies) have specific advantages and disadvantages and thus make it difficult to compare the individual studies, but also to compare the different reviews in this umbrella review. It therefore seems important to conduct further studies on vitamin D and cancer and to further develop the methodology. Despite the methodological problems, this study indicates that sufficient 25(OH)D levels can have protective effects with regard to cancer.

2 Einleitung

Krebserkrankungen sind in den „modernen“ Gesellschaften Westeuropas mit einem Anteil von rund 30 Prozent (in 2019, als letztem Jahr vor der Coronapandemie) die zweithäufigste Todesursache nach Herz-Kreislauferkrankungen [276] und damit ein zentrales Public-Health-Problem. In Anbetracht der Tatsache, dass die steigende Lebenserwartung in diesen Gesellschaften einer der wichtigsten Risikofaktoren für Krebserkrankungen ist, ist zu erwarten, dass die Dringlichkeit des Gesundheitsproblems Krebs weiter ansteigt. Diese Erwartung bestätigen die Daten des internationalen „Global Burden of Disease“-Projektes (GBD). Hier zeigte sich zwischen 2007 und 2017 eine Zunahme der weltweiten Krebsmortalität um rund 25 Prozent. Diese Zunahme wird zu einem Großteil auf die zunehmende Alterung der Bevölkerung zurückgeführt [235]. Nicht nur die GBD-Daten legen nahe, dass sich dieser Trend in Zukunft fortsetzen wird [86, 263].

Die Bedeutung des Alters als Risikofaktor für Krebs gewinnt auch aus einem weiteren Grund an Bedeutung. Denn ältere Menschen sind eine Risikogruppe für Vitamin-D-Mangel [11, 49, 102, 168]. Die Haut eines 70-Jährigen besitzt im Gegensatz zur Haut eines 20-Jährigen rund die Hälfte der Vitamin-D-Synthesekapazität und es wird eine Reduktion der Vitamin-D-Synthese von 13 Prozent je Lebensdekade geschätzt [49]. Ebenso sind ältere Personen (wie beispielsweise bettläufige alte Menschen) oft weniger solarer UV-Strahlung ausgesetzt. UV-Strahlung ist aber Voraussetzung für die kutane Vitamin-D-Synthese [11]. In Deutschland zeigt sich das Risiko von Vitamin-D-Mangel für ältere Menschen insbesondere bei Frauen. Nur rund 30 Prozent der 65-79-jährigen Frauen hat eine als ausreichend zu bewertende 25(OH)D-Serumkonzentration von 50 nmol/l¹ oder mehr. Unter allen Frauen beträgt der entsprechende Wert 38,6 Prozent. Bei Männern ist die Abnahme eines ausreichenden 25(OH)D-Levels im Altersverlauf nicht ganz so stark, jedoch haben auch nur 37 Prozent der 65-79-jährigen Männer eine ausreichende 25(OH)D-Serumkonzentration [226]. Vitamin-D-Mangel ist hinsichtlich Krebs von Bedeutung, da Befunde vorliegen, dass Vitamin-D-Mangel zu einem erhöhten Krebsrisiko und einer erhöhten Krebssterblichkeit führen kann. Ökologischen Studien (ausgehend von Garland und Garland [95]) weisen auf protektive Einflüsse von Vitamin D hin. Auch experimentelle Befunde zeigen in Richtung protektiver Vitamin-D-Wirkungen. Vitamin D wirkt auf charakteristische Entwicklungen im Zuge der Karzinogenese ein, hier sind folgende von Vitamin D (mit-) regulierte Mechanismen zu nennen [22, 42, 44]:

¹ Umrechnung der beiden gebräuchlichen Maßeinheiten für 25(OH)D: 1 nmol/l=0,4 ng/ml bzw. 1 ng/ml=2,5 nmol/l [199].

- Entzündungshemmung,
- Regulation von Apoptose,
- Zellproliferation,
- Zelldifferenzierung,
- Angiogenese,
- Unterbindung von Metastasen.

Aufgrund des Einfluss auf diese Mechanismen bezeichnen Bandera Merchan et al. Vitamin D sogar als wichtigsten Faktor im Rahmen der körpereigenen Bekämpfung von Neubildungen [22].

Vitamin D wurde 1922 im Zuge von Forschungen zu Rachitis entdeckt [141]. Vitamin D ist ein fettlösliches Vitamin und müsste strenggenommen als Prohormon und nicht als Vitamin bezeichnet werden. Vitamin D spielt eine wesentliche Rolle bei der Regulierung des Calcium-Spiegels im Blut und beim Knochenaufbau. Jedoch sind, insbesondere in den letzten Jahren, weitere Wirkungen Gegenstand der Forschung [281]. Vitamin D kann über Nahrung und Supplemente dem Körper zugeführt werden oder in der Oberhaut unter Einwirkung von UV-B-Strahlung synthetisiert werden (vgl. Abb. 1). Rund 90 Prozent des Vitamin-D-Bedarfs werden über die kutane Synthese gedeckt [123]: in der Haut gebildetes Vitamin D₃ wird in der Leber zu 25(OH)D (Calcidiol) hydroxyliert. Calcidiol ist die Speicherform des Vitamin D₃. Diese Form des Vitamin D wird genutzt, um den Vitamin-D-Spiegel zu bestimmen, da das biologisch wirksame 1,25(OH)D (Calcitriol) nur eine kurze Halbwertszeit besitzt. 1,25(OH)D wird in den Nieren durch eine weitere Hydroxylierung gebildet. Zusätzlich ist die extrarenale Hydroxylierung von 1,25(OH)D direkt im Zielgewebe möglich. In den Zellen der Zielorgane wirkt 1,25(OH)D über den Vitamin-D-Rezeptor (VDR). Dieser geht mit dem Retinoid-X-Rezeptor (RXR) ein Heterodimer ein. Über die Bindung an spezifische DNA-Sequenzen (die „vitamin d response elements“, VDRE) wird die Transkription von rund 200 Genen reguliert. Auf diese Weise entfaltet 1,25(OH)D seine vielfältige hormonale Wirkung in den Zielzellen [22, 139, 217, 281].

Schädliche Nebenwirkung einer Vitamin-D-Hypervitaminose sind Hyperkalzämie und Hyperkalzurie [139]. Um dies zu vermeiden, werden bei längeren UV-Expositionen stoffwechsellaktive Vitamin-D-Metaboliten gebildet. Auf diesem Weg wird der Körper vor einer Vitamin-D-Intoxikation durch zu viel UV-B-Strahlung geschützt [277, 288].

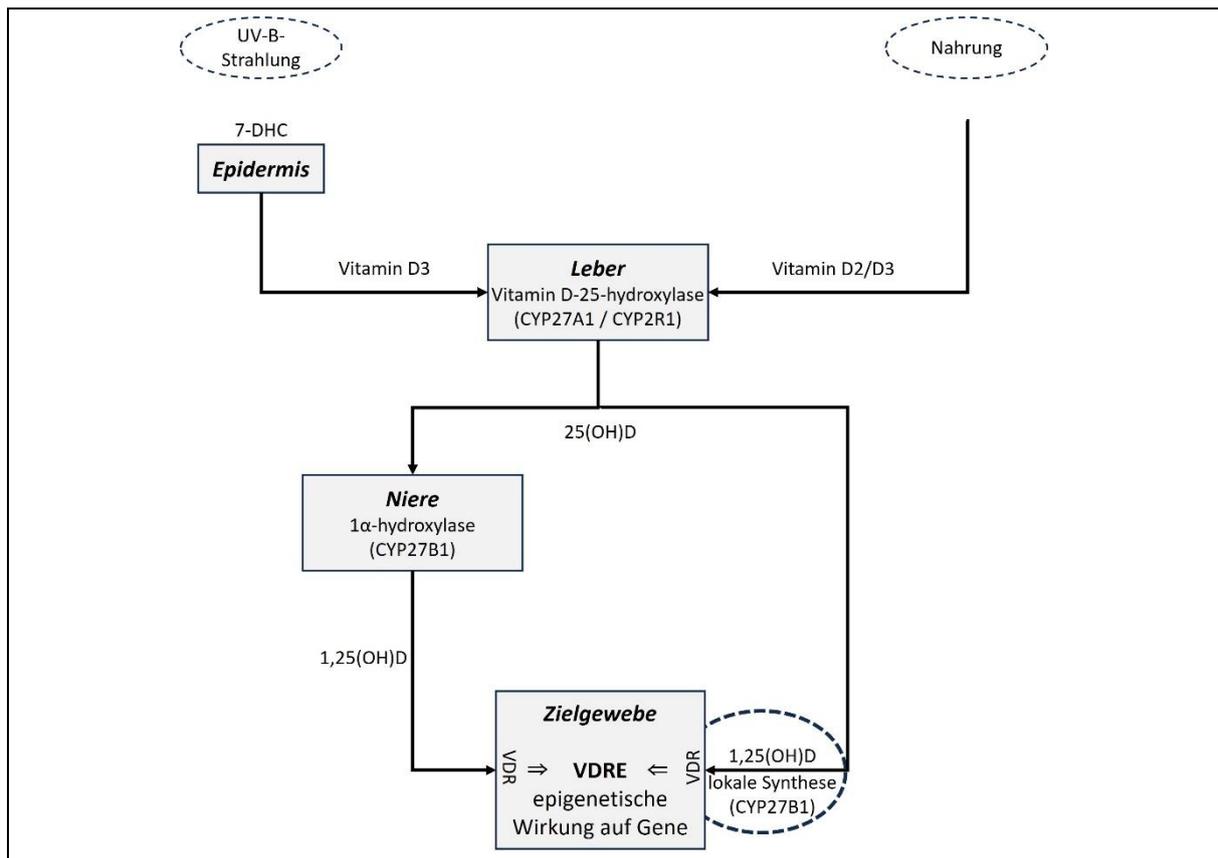


Abb. 1: schematische Darstellung der Vitamin-D-Synthese; Hydroxylierung von Vitamin D3 aus der Haut bzw. Vitamin D2/ Vitamin D3 aus Nahrung und Supplementen in der Leber zu 25(OH)D und zwei Wege der 1,25(OH)D-Synthese (renal oder lokal) und Bindung von 1,25(OH)D in Zellen an VDRE und somit Wirkung auf Gene (eigene Darstellung in Anlehnung an [22, 35])

Der empfohlene 25(OH)D-Spiegel wird kontrovers diskutiert. Das Robert Koch-Institut [230] folgt für Deutschland den Richtlinien des US-amerikanischen Institute of Medicine (IOM), das ab 50 nmol/l 25(OH)D eine ausreichende Versorgung sieht und ab 125 nmol/l 25(OH)D Gesundheitsgefahren durch Überdosierung [233, 234]. In Gegenposition zum IOM plädiert die Endocrine Society für höhere Grenzwerte, um auch extraskeletale Wirkungen von Vitamin D zu berücksichtigen (Vitamin-D-Mangel: < 50 nmol/l 25(OH)D; Vitamin-D-Insuffizienz: 52,5–72,5 nmol/l 25(OH)D) [124].

In Anbetracht der oben aufgeführten Bedeutung des Public-Health-Problems „Krebs“ und vor dem Hintergrund einer weitverbreiteten Vitamin-D-Unterversorgung ist zu klären, ob sich für die Wirkung von Vitamin D hinsichtlich Krebsentstehung und -mortalität Evidenz aus systematischen Reviews von RCT's und epidemiologischen Studien (insbesondere prospektiven Kohortenstudien) finden lässt, denn hier zeigt sich bislang ein Forschungsdefizit. Der Themenkomplex „Krebs und Vitamin D“ wurde 1980 von Garland und Garland mit ihrer Studie zum Zusammenhang zwischen Vitamin D/ Sonnenbestrahlung und dem Kolonkarzinomrisiko eröffnet [95]. Ökologische Studien, wie die von Garland und Garland, zeigen oft einen protektiven Zusammenhang zwischen UV-B-Strahlung (als indirektem Maß für das Vitamin-D-Level) und

Krebs. Andere Studientypen zeigen jedoch uneinheitliche Ergebnisse. Einen umfassenden Überblick über den bis dahin bestehenden Kenntnisstand im Rahmen epidemiologischer Studien gaben Linseisen et al. 2011 im Rahmen einer Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) [167]. Die Ergebnisse waren hier, wie der im gleichen Jahr erschienenen Metaanalyse von Gandini et al. [93], uneinheitlich. Die Spannweite der Ergebnisse reichte von einer „möglichen Risikoreduktion“ hinsichtlich des kolorektalen Karzinoms durch ausreichende Vitamin-D-Serumkonzentrationen bis hin zu wahrscheinlich nicht vorhandenen Zusammenhängen zwischen Vitamin-D-Serumkonzentration oder Vitamin-D-Zufuhr beim Prostatakarzinom [167]. Obwohl die Forschung zu den vielfältigen Wirkungen von Vitamin D seitdem weiter betrieben wurde und sich zu einem „Hype“ [32] entwickelt hat, haben die in jüngerer Vergangenheit erschienenen Umbrella Reviews zu extraskelettalen Wirkungen von Vitamin D [20, 180, 228] dessen Wirkung auf Krebsrisiko und -mortalität ausgeklammert. Dementsprechend beschreiben Maretzke et al. auf diesem Gebiet einen „erheblichen Forschungsbedarf“ [179]. Ähnliche Einschätzungen gab es in der Vergangenheit häufiger [22, 153, 272]. Angesichts einer zunehmenden Studienzahl zur Thematik „Vitamin D und Krebs“ (vgl. Abb. 2), ist es von Bedeutung, dass diese Forschungslücke geschlossen wird.

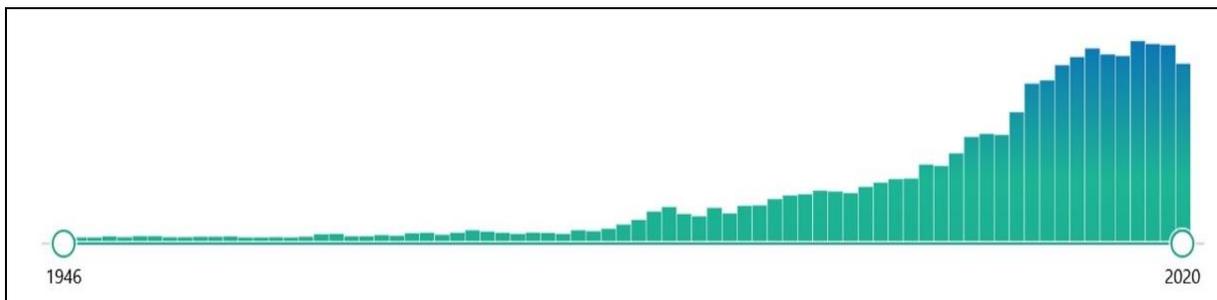


Abb. 2: quantitative Entwicklung der Publikationen zu Vitamin D und Krebs in der Datenbank PubMed (Suche: ("vitamin d" OR "25(OH)D" OR Calcitriol) AND (cancer OR carcinoma), Trefferzahl: 4862, am 20.12.2020); eig. Darstellung)

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die oben beschriebene Forschungslücke zu schließen und die Evidenzlage zum Zusammenhang zwischen

- *Vitamin-D-Spiegel* beziehungsweise
- *Vitamin-D-Aufnahme* (Nahrung wie Supplementierung)

und

- *Krebsrisiko* beziehungsweise
- *Mortalität* von Krebspatienten (allgemein wie krebspezifisch)

hinsichtlich bedeutender Krebsentitäten auf den neuesten Stand zu bringen. Hierzu wird ein Umbrella Review erstellt, der die seit der DGE-Stellungnahme 2011 [167] publizierten systematischen Übersichtsarbeiten auswertet. Es werden folgende, bereits in der DGE-

Stellungnahme besprochene, Krebsentitäten betrachtet (zentrale epidemiologische Daten dazu in Tab. 1):

- Brustkrebs (häufigste und tödlichste Krebserkrankung bei Frauen),
- Prostatakrebs (häufigste und zweittödlichste Krebserkrankung bei Männern, mit besonderer Bedeutung bei älteren Patienten),
- Pankreaskrebs (eine der Krebsarten mit der schlechtesten Prognose und vierthäufigste Krebstodesursache),
- Darmkrebs (dritthäufigste Krebstodesursache und zweit- (w) bzw. dritthäufigste (m) Krebsdiagnose),
- Lungenkrebs (häufigste (m) beziehungsweise zweithäufigste (f) Krebstodesursache).

Tab. 1: epidemiologische Kennzahlen zu den betrachteten Krebsentitäten für Deutschland, 2020 [304]

	Brustkrebs	Prostatakrebs	Pankreaskrebs	Darmkrebs	Lungenkrebs
Fallzahl (n)	70 550 (w) 740 (m)	- (w) 65 820 (m)	9 960 (w) 10 270 (m)	24 240 (w) 30 530 (m)	22 590 (w) 34 100 (m)
Rang Krebsneuerkrankungen	1 (w) n.a. (m)	- (w) 1 (m)	6 (w) 6 (m)	2 (w) 3 (m)	3 (w) 2 (m)
Anteil an Neuerkrankungen (%)	30,5 % (w) n.a. (m)	- (w) 25,1 % (m)	4,3 % (w) 3,9 % (m)	10,5 % (w) 11,7 % (m)	9,8 % (w) 13,0 % (m)
mittleres Erkrankungsalter (Jahre)	65 (w) 71 (m)	- (w) 71 (m)	76 (w) 72 (m)	75 (w) 71 (m)	69 (w) 70 (m)
Todesfälle (n)	18 425 (w) 166 (m)	- (w) 15 403 (m)	9 960 (w) 10 270 (m)	10 667 (w) 13 120 (m)	17 066 (w) 27 751 (m)
Rang Krebstodesfälle	1 (w) n.a. (m)	- (w) 2 (m)	4 (w) 4 (m)	3 (w) 3 (m)	2 (w) 1 (m)
Anteil Krebstodesfälle (%)	17,6 % (w) n.a. (m)	- (w) 12,3 % (m)	9,0 % (w) 7,5 % (m)	10,2 % (w) 10,5 % (m)	16,3 % (w) 22,2 % (m)
mittleres Sterbealter (Jahre)	77 (w) 75 (m)	- (w) 81 (m)	78 (w) 74 (m)	80 (w) 76 (m)	72 (w) 72 (m)
relatives 5-Jahres Überleben (%)					
- gesamt	88 % (w) 77 % (m)	- (w) 91 % (m)	11 % (w) 11 % (m)	66 % (w) 64 % (m)	25 % (w) 19 % (m)
- bei UICC Stadium IV bei ED	33 % (w) n.a. % (m)	- % (w) 54 % (m)	n.a. (w) n.a. (m)	16 % (w) 18 % (m)	n.a. (w) n.a. (m)

Tab. 1 zeigt mit dem mittleren Erkrankungsalter noch einmal den bereits beschriebenen Zusammenhang zwischen Alter und Krebs. Ein erhöhtes Alter wird in den Leitlinien zu Brustkrebs [73, 174] und Prostatakarzinom [17, 74, 304] explizit als Risikofaktor genannt. Bei Pankreaskarzinom [144, 242] und Darmkrebs [69, 72] ist das Alter in den Leitlinien nicht explizit als Risikofaktor benannt, es sind aber auch hier vorwiegend ältere Personen betroffen. Gleiches gilt für Lungenkrebs. Wobei hier gegenüber dem Rauchen als zentralem Risikofaktor andere Risikofaktoren eine untergeordnete Rolle spielen. In diesem Zusammenhang ist bedeutsam,

dass Rauchen ebenfalls einen negativen Einfluss auf den Vitamin-D-Spiegel hat [71, 299, 304]. Dies wird vermittelt durch Benzo[a]pyren [182]. Dementsprechend bestehen aufgrund dieser Tatsache erhöhte Gesundheitsgefahren, da die antikanzerogenen Wirkungen von Vitamin D in geringerem Umfang zum Tragen kommen [4, 294].

Zusammenfassend zeigt sich, dass es wichtig ist, den mutmaßlichen protektiven Einfluss von Vitamin D zu überprüfen. Vitamin D wird durch UV-B-Bestrahlung beziehungsweise die Nahrung (ggf. auch mit Vitamin D angereicherte Lebensmittel) oder Supplemente gut aufgenommen und ist kostengünstig. Sollte sich ein protektiver Zusammenhang zeigen, wären ausreichende Vitamin-D-Level ein guter Ansatzpunkt, um dem Public Health-Problem „Krebs“ zu begegnen.

3 Material und Methodik

Zum Erreichen der Zielsetzung wird ein Umbrella Review² nach dem in diesem Kapitel beschriebenen Vorgehen angefertigt. Angesichts der stetigen Zunahme an wissenschaftlichen Studien, wie sie auch für Studien zu Vitamin D und Krebs zutrifft (vgl. Abb. 2), gelten Umbrella-Reviews als adäquates Mittel, um die wissenschaftliche Evidenz zu einem Themengebiet zusammenzufassen [1, 135]. Die Begründung für die Erstellung eines Umbrella Reviews wird sehr gut mit folgendem Zitat von Ortega et al. erfasst: „Systematic reviews of existing systematic reviews, known as umbrella reviews, provide an overall examination of the body of information that is available for a given topic. Despite the limitations and weaknesses of tools to appraise and synthesize evidence, systematic reviews and umbrella reviews, including overviews of reviews and meta-epidemiological studies, continue to be the best tool for an approximation to the truth [...]“ [208]. Ebenso spricht für die Erstellung eines Umbrella Reviews, dass für das vorliegende Thema eine Vielzahl von Reviews mit teils widersprüchlichen Befunden existiert. Dies passt zur Begründung von Papatheodorou (2019): "Fields with many meta-analyses having inconclusive evidence are clearly suitable for an umbrella review assessment" [213].

Diese Arbeit folgt der eigentlich für Reviews und Metaanalysen entwickelten PRISMA-Checkliste [165]. Deren Vorgaben wurden aufgrund der Anlage dieser Arbeit als Umbrella Review teilweise abgeändert. Dies betraf vor allem die Qualitätsbewertung der Studien und die Darstellung der Ergebnisse (PRISMA-Punkte 12-15). Denn diese beziehen sich nicht auf die Ebene der Einzelstudien sondern auf die eingeschlossenen Übersichtsarbeiten. Die PRISMA-Punkte 16 und 23 (zu „additional analyses“) finden keine Entsprechung. Zum PRISMA-Punkt 27 kann hier erklärt werden, dass keine externe finanzielle Unterstützung vorlag.

Angelehnt ist das Vorgehen in dieser Arbeit (zum Beispiel die Anforderungen an die Studienformen in den Übersichtsarbeiten) an den bereits erwähnten Umbrella-Review von Maretzke et al. zu extraskelettalen Wirkungen von Vitamin D [180].

3.1 Studienprotokoll und Registrierung

Der vorliegende Umbrella Review umfasst systematische Reviews (mit oder ohne Metaanalyse) von mindestens zwei Kohortenstudien und/ oder randomisierten kontrollierten Studien (RCT's) in denen die Assoziation zwischen dem 25(OH)D-Status oder der Aufnahme von Vitamin D hinsichtlich des Risikos oder der Mortalität von

² nach Biondi-Zoccai [29] definiert als „Study typically (but not only) appraising systematic reviews and aiming at informing on a specific clinical condition or topic“

- Brustkrebs,
- Prostatakrebs,
- Pankreaskrebs,
- kolorektalem Karzinom,
- Bronchialkarzinom

untersucht wird. Die Begründung für die Auswahl der genannten Krebsentitäten findet sich in Kapitel 2.

Für die vorliegende Arbeit wurde in der Datenbank des International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) ein Studienprotokoll erstellt und die Registrierung als systematischer Review beantragt. Die Bestätigung der Registrierung erfolgte am 21. Juni 2021 unter der Registrierungsnummer CRD42021244758.

3.2 Suchstrategie

3.2.1 Entwicklung der Suche

Die Literatursuche für den vorliegenden Review folgte dem PICOS-Schemas [47]. Gesucht wurde nach:

- **Population:** Personen unter Risiko für
 - Brustkrebs,
 - Prostatakarzinom,
 - Pankreaskarzinom,
 - Darmkrebs,
 - Brustkrebs
 - bzw. an diesen Krebsarten erkrankte Personen
- **Intervention:** Vitamin-D-Spiegel, Vitamin-D-Aufnahme (Supplementierung und/ oder Nahrung)
- **Comparator:** -
- **Outcomes:** Risiko oder Mortalität/ Sterblichkeit bei
 - Brustkrebs,
 - Prostatakarzinom,
 - Pankreaskarzinom,
 - Darmkrebs,
 - Brustkrebs
- **Study Design:** Systematische Reviews (mit oder ohne Metaanalyse)

3.2.2 Ein-/ Ausschlusskriterien

Auf Basis der in 3.2.1 genannten Eckpunkte wurden Ein- und Ausschlusskriterien ausgearbeitet (s. Tab. 2). Anhand dieser Kriterien wurden die durch Datenbankabfrage (vgl. 3.2.3) und Handsuche (vgl. 3.2.4) ermittelten Publikationen auf ihre Eignung für den Umbrella Review geprüft.

Tab. 2: Ein- und Ausschlusskriterien des Umbrella Reviews (eig. Darstellung)

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Untersuchungen an erwachsenen Menschen 	<ul style="list-style-type: none"> • Untersuchungen an besonderen Zielgruppen (Leistungssportler, Kinder/Heranwachsende, Schwangere, Stillende); ebenso: Tierversuche
<ul style="list-style-type: none"> • Endpunkte: Erkrankungsrisiko (Inzidenz) und/ oder Mortalität bzw. Überleben (z. B. Disease free survival, Progression free survival) 	<ul style="list-style-type: none"> • andere Endpunkte (z. B. Schmerz, Knochendichte)
<ul style="list-style-type: none"> • systematische Reviews³ (mit oder ohne Metaanalyse) mit mindestens 2 prospektiven Kohortenstudien oder RCT's zu Einfluss von Vitamin-D-Status/ -Aufnahme hinsichtlich der unter 3.1 genannten Teilbereichen als Untersuchungsgegenstand 	<ul style="list-style-type: none"> • falscher Publikationstyp (z. B. kein systematischer Review, Artikel nur als Abstract oder Konferenzbeitrag verfügbar, systematische Reviews die nur Fall-Kontroll- oder Querschnittstudien beinhalten, Umbrella Reviews, narrative Reviews) • kein Bezug zu den unter 3.1 genannten Teilbereichen
<ul style="list-style-type: none"> • Exposition: 25(OH)D-Status oder Vitamin-D-Aufnahme (Vitamin D, Vitamin D₃, Vitamin D₂, Calcitriol, Alfacalcidol) 	<ul style="list-style-type: none"> • Exposition: Vitamin D PLUS Calcium; Sonnenbestrahlung
<ul style="list-style-type: none"> • Publikationen in Englisch oder Deutsch 	<ul style="list-style-type: none"> • Publikationen in anderen Sprachen als Englisch oder Deutsch
<ul style="list-style-type: none"> • Veröffentlichung zwischen 2010 und 2020 	<ul style="list-style-type: none"> • Veröffentlichung außerhalb des Zeitraums 2010 bis 2020

3.2.3 systematische Datenbankabfrage

In den Datenbanken PubMed und Cochrane Reviews Library wurden im Dezember 2020 (PubMed) und Februar 2021 (Cochrane) Recherchen nach systematischen Reviews und Metaanalysen durchgeführt. Hierzu wurden Suchbegriffe in Bezug auf Vitamin D, die gesuchten Studientypen (wobei dies in der Cochrane Reviews Library entfiel, da hier nur systematische Reviews gelistet sind) und den entsprechenden Teilbereich (Krebsentität) kombiniert. Die Suchterme, die in beiden Datenbanken für die fünf Teilbereiche dieses Reviews genutzt wurden, sind in den folgenden beiden Tabellen aufgeführt.

³ Nach Biondi-Zoccai [29] definiert als: „Review based on explicit and standardized methods for design, search, selection, abstraction, appraisal, synthesis, and reporting of sources of evidence“; s. auch [204].

Tab. 3: Suchstrategie in PubMed (eig. Darstellung)

Teilbereich	Suchterm
Vitamin D	„vitamin d“ [tiab] OR „vitamin d3“ [tiab] OR „vitamin d2“ [tiab] OR cholecalciferol [tiab] OR ergocalciferol [tiab] OR calcidiol [tiab] OR „25-hydroxyvitamin D“ [tiab] OR 25-hydroxycholecalciferol [tiab] OR „25-OH D“ [tiab] OR „25(OH)D“ [tiab] OR hydroxycholecalciferol [tiab] OR calcifediol [tiab] OR calcitriol [tiab] OR „1,25-dihydroxyvitamin D“ [tiab] OR 1,25-dihydroxycholecalciferol [tiab] OR dihydroxycholecalciferol [tiab] OR „1-alpha-hydroxyvitamin D“ [tiab] OR alfacalcidiol [tiab] OR Paricalcitol [tiab] OR „vitamin d“ [mh]
Kombination mit AND	
Studientyp	Metaanalys*[tiab] OR „Meta analys**“[tiab] OR Meta-analy*[tiab] OR „systematic review“[tiab] OR systematic[sb]
Kombination mit AND (jeweils für jede einzelne Krebsentität)	
Brustkrebs	„breast cancer“[tiab] OR „breast neoplas**“[tiab] OR „breast neoplas**“[mh]
Prostatakrebs	„prostate cancer“[tiab] OR „prostatic neoplasm“[tiab] OR „prostate carcinoma“[tiab] OR „prostate tumor“[tiab] OR „prostatic neoplas**“[mh]
Pankreaskrebs	„pancreatic cancer“[tiab] OR „pancreatic carcinoma“[tiab] OR „pancreatic tumor“[tiab] OR „pancreatic neoplas**“[tiab] OR „pancreas cancer“[tiab] OR „pancreas carcinoma“[tiab] OR „pancreas tumor“[tiab] OR „pancreas neoplas**“[tiab] OR „pancreatic neoplas**“[mh]
kolorektales Karzinom	„colorectal neoplas**“[tiab] OR „colorectal cancer“[tiab] OR colorectalcancer[tiab] OR „bowel cancer“[tiab] OR „colon cancer“[tiab] OR „rectal cancer“[tiab] OR „colorectal neoplas**“[mh]
Bronchialkarzinom	„lung cancer“[tiab] OR „lung carcinoma“[tiab] OR „lung adenocarcinoma“[tiab] OR „lung tumor“[tiab] OR „lung neoplasms“[tiab] OR „Non-small-cell lung carcinoma“[tiab] OR NSCLC[tiab] OR „small-cell lung carcinoma“[tiab] OR SCLC[tiab] OR „lung neoplasms“[mh] OR NSCLC[mh] OR „small-cell lung carcinoma“[mh]

Tab. 4: Suchstrategie in der Cochrane Reviews Library (eig. Darstellung)

Teilbereich	Suchterm
Vitamin D	(("vitamin d" OR "vitamin d3" OR "vitamin d2" OR cholecalciferol OR ergocalciferol OR calcidiol OR "25 hydroxyvitamin D" OR 25 hydroxycholecalciferol OR "25 OH D" OR "25(OH)D" OR hydroxycholecalciferol OR calcifediol OR calcitriol OR "1,25 dihydroxyvitamin D" OR 1,25 dihydroxycholecalciferol OR dihydroxycholecalciferol OR "1 alpha-hydroxyvitamin D" OR alfacalcidiol OR Paricalcitol):ti,ab) OR [mh "vitamin D"]
Kombination mit AND (jeweils für jede einzelne Krebsentität)	
Brustkrebs	("breast cancer" OR "breast neoplas**"):ti,ab OR [mh "breast cancer"] OR [mh "breast neoplas**"]
Prostatakrebs	("prostate cancer" OR "prostatic neoplasm" OR "prostate carcinoma" OR "prostate tumor"):ti,ab OR [mh "prostatic neoplas**"]
Pankreaskrebs	("pancreatic cancer" OR "pancreatic carcinoma" OR "pancreatic tumor" OR "pancreatic neoplas**" OR "pancreas cancer" OR "pancreas carcinoma" OR "pancreas tumor" OR "pancreas neoplas**"):ti,ab OR [mh "pancreatic neoplas**"]
kolorektales Karzinom	("colorectal neoplas**" OR "colorectal cancer" OR colorectalcancer OR "bowel cancer" OR "colon cancer" OR "rectal cancer"):ti,ab OR [mh "colorectal neoplas**"]
Bronchialkarzinom	(("lung cancer" OR "lung carcinoma" OR "lung adenocarcinoma" OR "lung tumor" OR "lung neoplasms" OR "Non-small-cell lung carcinoma" OR NSCLC OR "small-cell lung carcinoma" OR SCLC):ti,ab) OR [mh "lung neoplasms"] OR [mh NSCLC] OR [mh "small-cell lung carcinoma"]

3.2.4 ergänzende Handsuche

Zusätzlich zu der zuvor beschriebenen systematischen Datenbankabfrage wurden die Literaturverzeichnisse

- der ausgeschlossenen narrativen Reviews und
- die Literaturverzeichnisse der eingeschlossenen systematischen Reviews

anhand der in Tab. 2 beschriebenen Kriterien auf weitere geeignete Reviews geprüft.

3.3 Auswertung

Die Treffer aus Datenbankabfrage und Handsuche wurden in ein Citavi-Projekt als grundlegender Datenbank für den Umbrella Review übertragen (Citavi Version 6.11). Die einzelnen Arbeitsschritte (Recherche, Prüfung der Abstracts, Auswertung der Volltexte) wurden über die Zuweisung entsprechender Kategorien im Citavi-Projekt dokumentiert.

Zur inhaltlichen Auswertung wurden für die einzelnen Entitäten jeweils Excel-Tabellen (Microsoft Excel 2016) angelegt. In diesen Tabellen wurden die Einzelstudien erfasst und einheitlich ausgewertet. Folgende Daten jeder Studie wurden hier aufgenommen:

- Autorinnen/ Autoren,
- Publikationsjahr,
- Studientyp,
- Recherchezeitraum,
- Anzahl der eingeschlossenen Studien,
- Studienpopulation (soweit möglich),
- untersuchte Exposition(en),
- untersuchte(s) Outcome(s),
- Effektschätzer (incl. Angaben zur Signifikanz, also p-Werte oder Konfidenzintervalle),
- Heterogenitätsschätzungen,
- Ergebnisse von Subgruppenanalysen (falls durchgeführt),
- inkludierte Einzelstudien,
- Ergebnisse der Überprüfung auf Publikationsbias (falls durchgeführt).

3.4 Studienselektion

Zum Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und/ oder Vitamin-D-Aufnahme und dem Risiko sowie der Mortalität der betrachteten Krebserkrankungen konnten gemäß der in diesem Kapitel beschriebenen Vorgehensweise 41 systematische Übersichtsarbeiten recherchiert werden. Die PRISMA-Flowcharts der Studienselektion zeigen Abb. 3 bis Abb. 5.

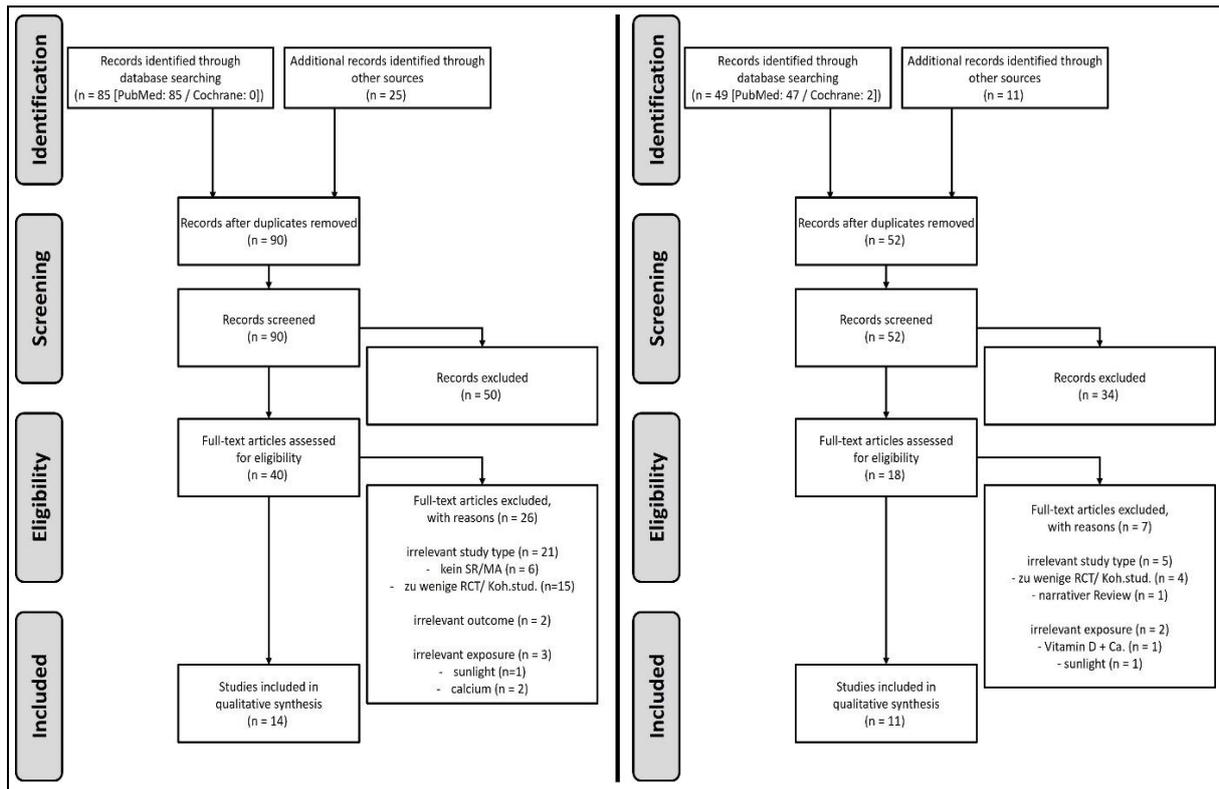


Abb. 3: PRISMA-Flowchart zur Recherche zu Brustkrebs (li.) und Prostatakarzinom (re.) (eig. Darstellung)

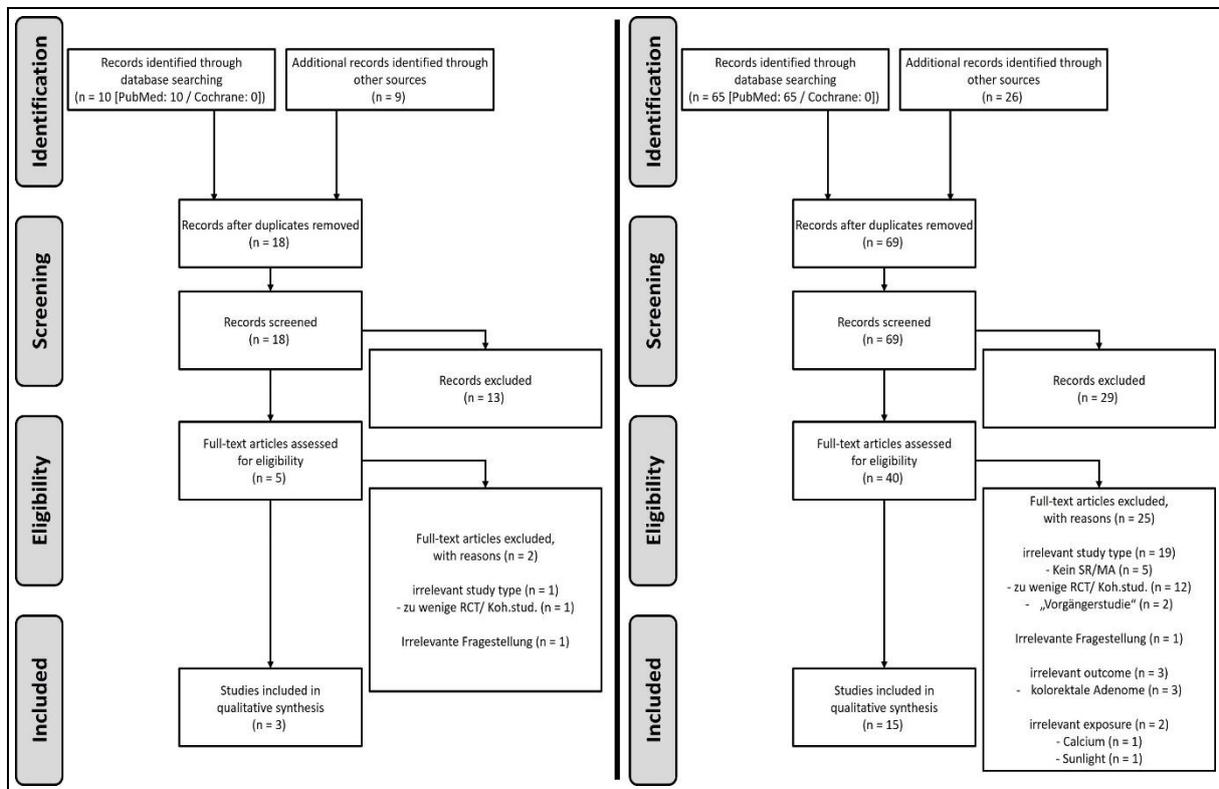


Abb. 4: PRISMA-Flowchart zur Recherche zu Pankreaskarzinom (li.) und Darmkrebs (re.) (eig. Darstellung)

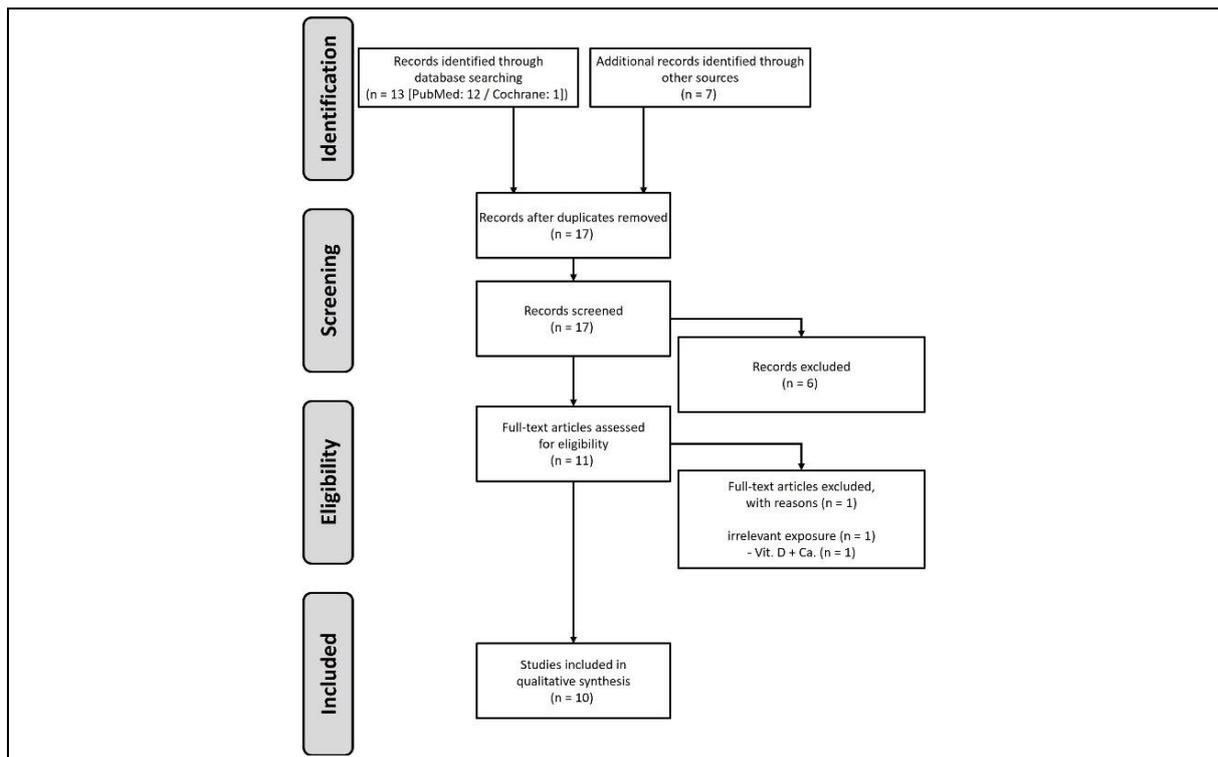


Abb. 5: PRISMA-Flowchart zur Recherche zum Bronchialkarzinom (eig. Darstellung)

Die Verteilung der eingeschlossenen Reviews auf die Entitäten, sowie Anzahl und Typ der von den Reviews eingeschlossenen Einzelstudien zeigt Tab. 5. Ausgeschlossene Volltexte sind, nach Entitäten geordnet und mit Begründung für den Ausschluss, im Anhang aufgeführt.

Tab. 5: Übersicht Einzelstudien (Anzahl, Studiendesign) in den inkludierten Übersichtsarbeiten nach Entität (eig. Darstellung)

	Brust- krebs	Prosta- takarzi- nom	Pankreas- karzinom	Darm- krebs	Bronchi- alkarzi- nom
Inkludierte Übersichtsarbeiten⁴	14	11	3	15⁵	10
• <i>davon mit Metaanalyse</i>	11	7	3	12	7
In den Übersichtsarbeiten inkludierte Einzelstudien nach Studiendesign					
Anzahl Einzelstudien gesamt	95	54	22	94	32
Experimentelle Studien					
• RCT	0	9	0	9	0
Beobachtungsstudien					
• Kohortenstudie	34	17	10	46	24
• Fall-Kontroll-Studie	63	28	12	39	8
<i>darunter:</i>					
• <i>eingebettete Fall-Kontroll-Studie</i>	23	22	7	16	3
• <i>Fall-Kohorten-Studie</i>	0	0	0	1	1

⁴ Verschiedene Arbeiten betrachten mehrere Entitäten, deswegen beträgt die Summe der zweiten Zeile in Tab. 5 nicht 41, sondern 53.

⁵ Die Studien von Lee et al. [161] und Maalmi et al. [176] wären für dieses Kapitel ebenfalls geeignet, beide Studien stellen jedoch Vorläufer und die Grundlage aktuellerer Studien dar [78, 177] und wurden deshalb exkludiert (in Abb. 4 als „Vorgängerstudie“ bezeichnet).

3.5 Qualitätsbeurteilung

Die in den Umbrella Review eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten wurden hinsichtlich ihrer methodischen Qualität mit dem AMSTAR 2-Tool (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews [246]) bewertet. AMSTAR 2 ist eine Weiterentwicklung des extern validierten und vielfach empfohlenen AMSTAR-Tools [21, 245]. AMSTAR 2 legt Wert darauf, die methodische Qualität von systematischen Reviews zu Gesundheitsinterventionen zu bewerten, die nicht nur RCT's, sondern auch Beobachtungsstudien umfassen [246]. Aus diesem Grund wurde das Tool als passend für die vorliegende Arbeit erachtet, da ein Großteil der in den einzelnen Reviews enthaltenen Studien Beobachtungsstudien sind. Zudem ist das Tool durch eine Online-Checkliste nutzerfreundlich [12] und bietet ein „Guidance Document“ mit Erläuterungen zu den Items der Checkliste [247].

Die AMSTAR 2-Checkliste umfasst 16 Items über die die Qualität der Literaturrecherche in den Reviews, die Beurteilung des Risikos einer Verzerrung (Bias), die Qualität der statistischen Analysen und der Darstellung der Ergebnisse sowie die Transparenz in Bezug auf mögliche Konfliktquellen in systematischen Reviews geprüft werden. Als „kritisch“ für die Qualität einer Übersichtsarbeit werden von den Autoren der Checkliste die Items 2, 4, 7, 9, 11, 13 und 15 erachtet (vgl. Tab. 6).

Tab. 6: Übersicht über die „kritischen“ Items des AMSTAR 2-Tools [12, 246, 247]

Item-Nummer	Item-Text
2	„Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?“
4	„Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?“
7	„Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?“
9	„Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?“
11	„If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?“
13	„Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?“
15	„If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?“

Zur Auswertung wurde das Online-Tool auf der AMSTAR 2 Website und die dort hinterlegten Bewertungen genutzt [13]. AMSTAR 2 ergibt keinen Gesamtscore, ermöglicht aber anhand der Häufigkeit von als kritisch oder nicht-kritisch erachteten Schwachpunkten eine Gruppierung in folgende Kategorien [246]:

- „*High Quality*“ (kein oder ein nicht-kritischer Schwachpunkt),
- „*Moderate Quality*“ (mehr als ein nicht-kritischer Schwachpunkt),
- „*Low Quality*“ (ein kritischer Schwachpunkt, mit oder ohne weiteren nicht-kritischen Schwachpunkten; ggf. weitere Abwertung bei vielen nicht-kritischen Schwachpunkten),
- „*Critically Low*“ (mehr als ein kritischer Schwachpunkt, mit oder ohne weiteren nicht-kritischen Schwachpunkten).

Die Entwickler von AMSTAR 2 betonen, dass die Nutzer Freiheiten bei der Kategorisierung von Schwachpunkten der Reviews haben. Für die vorliegende Arbeit wurde jedoch lediglich das Fehlen eines Comparators (bei Item 1) aufgrund der vielen nicht-RCT's in den Reviews als Mangel ignoriert.

Ergänzend wurde für die vorliegende Arbeit die Festlegung getroffen, dass die Nutzung des AMSTAR 2-Tools nur mit den Informationen aus den publizierten Reviews (und, falls vorhanden und veröffentlicht, der Nutzung der Supplemente) erfolgte. Bei Unklarheiten gab es keinen zusätzlichen Kontakt zu den Studienautoren. Damit soll eine gleiche Bewertungsbasis für die einzelnen Reviews hergestellt werden (ohne Abhängigkeit von Antworten oder nicht-Antworten der Studienautoren). Allerdings wird mit diesem Vorgehen in Kauf genommen, dass Studien schlechtere Bewertungen erhalten, weil verschiedene Sachverhalte nicht im Paper erwähnt wurden, obwohl sie mutmaßlich in der Studienplanung berücksichtigt wurden.

3.6 Evidenzbewertung

Die Evidenzbewertung ist in der Methodik von Reviews ein zentraler Arbeitsschritt. Dieser Schritt ist jedoch eine methodische Herausforderung (s. Zitat von Ortega et al. [208] zu Beginn von Kapitel 3) und es haben sich für Umbrella Reviews noch keine verbindlichen Vorgaben etabliert. Es gibt Vorschläge von Theodoratou et al. [265] oder Papatheodorou [213]. Andere Autoren wie Papageorgiou [212] und Biondi-Zoccai [31] verweisen auf das GRADE-Schema, geben aber auch zu bedenken, dass GRADE nicht einfach für Umbrella Reviews anzupassen ist [212]. Das Cochrane-Handbuch gibt in Kapitel V „Overview of Reviews“ (Abschnitt V.4.13, [222]) ebenfalls die Nutzung des GRADE-Schemas [111] vor. Hier ist jedoch zu beachten, dass „Overviews of Reviews“ nach dem Cochrane-Handbuch für gewöhnlich nur Cochrane-Reviews mit GRADE-Bewertung (und RCT als Einzelstudien umfassen). Dementsprechend liegt hier qualitativ hochwertiges und homogenes Material für die Bewertung vor. Für die vorliegende Studie ist dagegen heterogenes Datenmaterial zu erwarten. Deswegen wurde hier das etablierte Schema des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine [211] herangezogen. Die Einschätzung des Level of Evidence (LoE) und die Ableitung des Empfehlungsgrades beruhen vor allem auf dem zugrundeliegenden Studientyp. Zunächst wird aus dem Studientyp

das Evidenzlevel abgeleitet. Hierbei werden Reviews auf Basis von RCT als höchstes Level kategorisiert. Aus dem Evidenzlevel wird dann der der Empfehlungsgrad für den jeweiligen Sachverhalt abgeleitet [211] (vgl. Abb. 6).

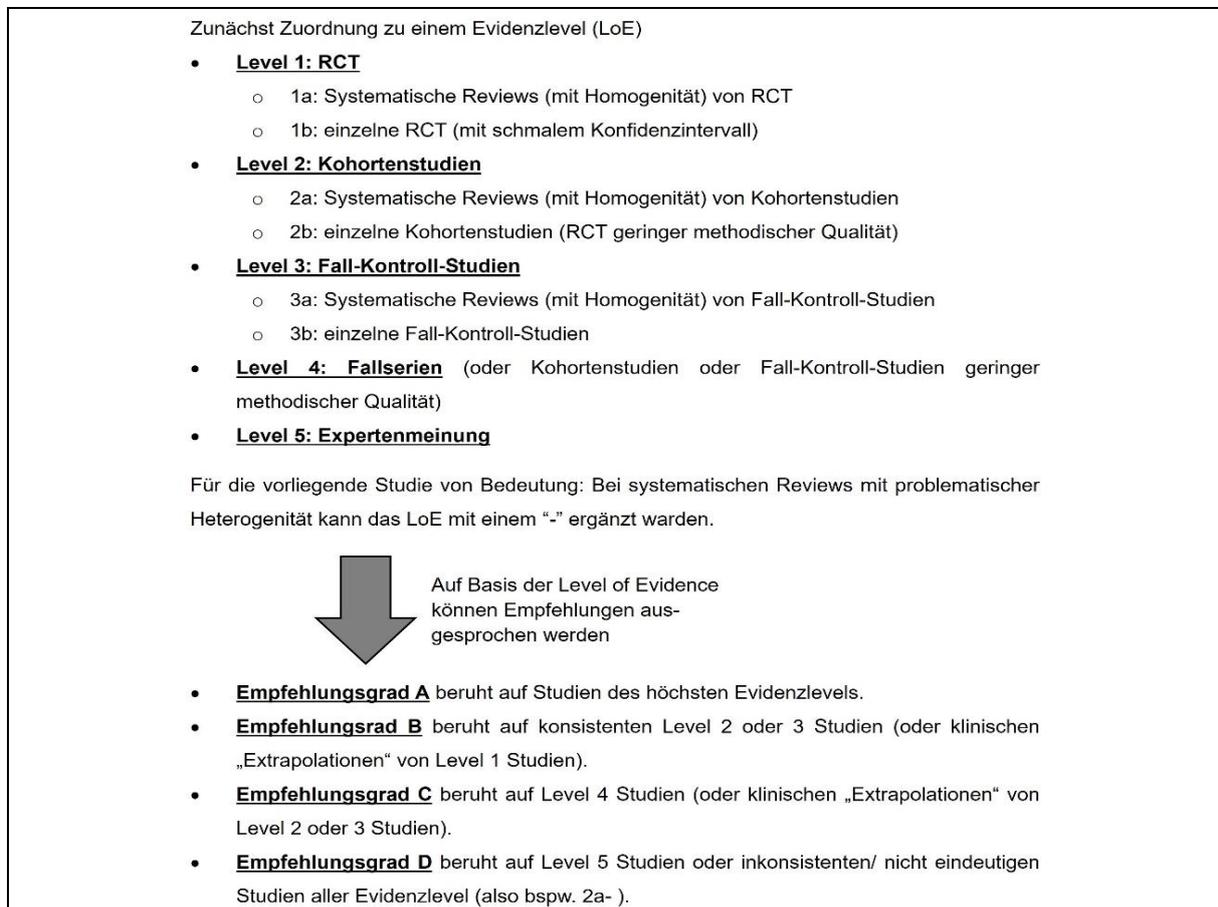


Abb. 6: schematische Darstellung der Evidenzbewertung nach dem OCEBM-Schema (eigene Darstellung in Anlehnung an [211])

3.7 Präsentation der Ergebnisse

Die einheitlich erhobenen Daten der eingeschlossenen Studien (vgl. 3.3), die Ergebnisse der Qualitätsbeurteilung mit Hilfe des AMSTAR 2-Tools (vgl. 3.5) und die Evidenzlevel der Reviews (vgl. 3.6) sind für jeden Teilbereich des Umbrella Reviews in Tabellen zusammengefasst (Tab. 7 bis Tab. 24). Auf Basis dieser Tabellen wird für jedem Teilbereich das Ergebnis qualitativ beschrieben. Eine quantitative Auswertung war nicht möglich, da auch systematische Reviews ohne Metaanalyse in den Umbrella Review eingeschlossen wurden. Die Auswertung erfolgte bei den fünf untersuchten Krebsentitäten getrennt nach dem Zusammenhang zwischen Vitamin D (-Spiegel wie -Aufnahme) und Erkrankungsrisiko sowie dem Zusammenhang zwischen Vitamin D (-Spiegel wie -Aufnahme) und Mortalität (beziehungsweise Überleben).

4 Ergebnisse

4.1 Brustkrebs

4.1.1 Vitamin D und Brustkrebsrisiko

Tab. 7: Rechercheergebnis Vitamin-D-Level und Brustkrebsrisiko (eig. Darstellung)

Erstautor (Jahr)	Studien-typ	n inkludierte Studien (erfasster Zeitraum)	Studienpopulation	Exposition(en)	Outcome(s)	Effektschätzung(en)	Heterogenität	AMSTAR 2	LoE	Fazit
Chen (2010) [51]	syst. Review mit Meta-analyse	7 Studien 7 F-K (inc. 3 NCC)	Fälle: n=5 489 (F-K; Kontr.: n=5 841)	25(OH)D-Level	Brustkrebsrisiko	<i>höchstes vs. niedrigstes Quantil 25(OH)D:</i> OR=0,55 (95% CI 0,38-0,80) ⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Brustkrebsrisiko	Q=42,95 (df=6, P<0,0001; I ² =86%)	Critically Low	3a	Inkludierte Studien zeigen einheitlich eine Assoziation von niedrigem Vitamin-D-Status mit erhöhtem Brustkrebsrisiko (oder zumindest positive Tendenzen mit oberer Grenze CI bei 1,00 bzw. 1,02). Die Studienqualität (Kohorten-/ Fall-Kontroll-Studien, keine Interventionsstudien) erlaubt keine beweisende Aussage zur möglichen Kausalität (Evidenzlevel 3a, Empfehlungsgrad B).
			Fälle: n=1 802 (F-K; Kontr.: n=1 825)	1,25(OH)D-Level	<i>höchstes vs. niedrigstes Quantil 1,25(OH)D:</i> OR=0,99 (95% CI 0,68-1,44) ⇒ kein Zusammenhang zwischen 1,25(OH)D-Level und Brustkrebsrisiko	Q=3,75 (df=2, P=0,1536; I ² =46,6%)				
Estébanez (2018) [81]	syst. Review mit Meta-analyse	33 Studien 5 Koh. 28 F-K (inc. 10 NCC)	Fälle: n=25 524 (F-K; Kontr.: 997 552)	25(OH)D-Level	Brustkrebsrisiko	<i>höchste vs. niedrigste Kategorie 25(OH)D</i> Fall/Kontroll-St.: OR=0,65 (95%CI 0,56–0,76) Kohortenstud.: RR=0,85 (95% CI 0,74–0,98) ⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Brustkrebsrisiko	I ² =40,87% I ² =3,56%	Critically Low	3a 3a	Inkludierte Studien zeigen einheitlich eine Assoziation von niedrigem Vitamin-D-Status mit erhöhtem Brustkrebsrisiko (oder zumindest positive Tendenzen mit oberer Grenze CI bei 1,00 bzw. 1,02). Die Studienqualität (Kohorten-/ Fall-Kontroll-Studien, keine Interventionsstudien) erlaubt keine beweisende Aussage zur möglichen Kausalität (Evidenzlevel 3a, Empfehlungsgrad B).
				1,25(OH)D-Level	<i>höchste vs. niedrigste Kategorie 1,25(OH)D</i> OR=0,61 (95% CI 0,33–1,16) ⇒ kein Zusammenhang zwischen 1,25(OH)D-Level und Brustkrebsrisiko	k.A. <i>Anm.: Daten aus der Tab. 4 entnommen, im Text abweichende Angaben</i>				
Hossain (2019) [126]	syst. Review mit Meta-analyse	14 Studien 13 F-K (inc. 11 NCC) 1 Koh. (MR-Studie)	Fälle: n=1 306 (F-K; Kontr.: n=1 490)	25(OH)D-Level	Brustkrebsrisiko	<i>je 10ng/ml Zunahme:</i> RR=0,99 (95% CI 0,98-1,00) ⇒ kein Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Brustkrebsrisiko	I ² =79,4% / I ² =63,05 (p=0,000)	Critically Low	3a	Inkludierte Studien zeigen einheitlich eine Assoziation von niedrigem Vitamin-D-Status mit erhöhtem Brustkrebsrisiko (oder zumindest positive Tendenzen mit oberer Grenze CI bei 1,00 bzw. 1,02). Die Studienqualität (Kohorten-/ Fall-Kontroll-Studien, keine Interventionsstudien) erlaubt keine beweisende Aussage zur möglichen Kausalität (Evidenzlevel 3a, Empfehlungsgrad B).
				25(OH)D-Defizit (Defizit: <10ng/ml)	<i><10ng/ml vs. >10ng/ml:</i> RR=1,91 (95% CI 1,51-2,41) ⇒ sig. Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Mangel und Brustkrebsrisiko	I ² =82,5% / I ² =22,80 (p=0,000)				

Tab. 7: Rechercheergebnis Vitamin-D-Level und Brustkrebsrisiko (Forts. 1) (eig. Darstellung)

Erstautor (Jahr)	Studientyp	n inkludierte Studien (erfasster Zeitraum)	Studienpopulation	Exposition(en)	Outcome(s)	Effektschätzung(en)	Heterogenität	AMSTAR 2	LoE	Fazit
Kim (2014) [149]	syst. Review mit Metaanalyse	14 Studien 13 F-K (inc. 13 NCC) 1 Koh.	Fälle: n=137 (Koh., aus n=5 124) n=9 389 (F-K; Kontr.: n=12 891) n.a.	25(OH)D-Level	Brustkrebsrisiko	<i>höchstes vs. niedrigstes 25(OH)D-Level:</i> RR=0,92 (95% CI: 0,83–1,02) ⇒ kein Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Brustkrebsrisiko <i>je 10ng/ml Zunahme:</i> RR=0,98 (95% CI 0,96-1,00) ⇒ kein Zusammenhang zwischen Erhöhung 25(OH)D-Level von 10 ng/ml und Brustkrebsrisiko	$I^2=27,3\%$; $P=0,16$ „no significant heterogeneity“ ⁶	Critically Low	3a n. mögl. ⁶	(s. Tab. 7 Teil 1, S. 23)
Song (2019) [257]	syst. Review mit Metaanalyse	50 Studien 44 F-K (inc. 44 NCC) 6 Koh. 40 Studien 36 F-K (inc. 36 NCC) 4 Koh. (Zeitraum bis 2019)	Fälle: n=2 221 (Koh., aus 85 932) n=29 095 (F-K; Kontr.: n=53 060) Fälle: n=1 925 (Koh., aus 74 769) n=22 366 (F-K; Kontr.: n=30 005)	25(OH)D-Level	Brustkrebsrisiko	<i>höchstes vs. niedrigstes 25(OH)D-Level:</i> OR=0,61 (95% CI=0,53-0,70) ⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Brustkrebsrisiko <i>je 5nmol/l Zunahme:</i> OR=0,94 (95% CI=0,93-0,96) ⇒ lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen 25(OH)D-Level und Brustkrebsrisiko	$I^2=89,3\%$ ($P=0,000$) $I^2=91,0\%$ ($P=0,000$)	Critically Low	3a 3a	

⁶ Einschätzung LoE nicht möglich, da zugrundeliegende Einzelstudien nicht genannt

Tab. 8: Rechercheergebnis Vitamin-D-Aufnahme und Brustkrebsrisiko (eig. Darstellung)

Erstautor (Jahr)	Studientyp	n inkludierte Studien (erfasster Zeitraum)	Studienpopulation	Exposition(en)	Outcome(s)	Effektschätzung(en)	Heterogenität	AMSTAR 2	LoE	Fazit
Chen (2010) [51]	sys. Review mit Metaanalyse	11 Studien 6 Koh. 5 F-K (inc. 1 NCC) (Zeitraum: bis 2009)	Fälle: n=10 037 (Koh., aus n=275 430) n=3 812 (F-K; Kontr.: n=5 469)	Vitamin-D-Aufnahme (gesamt)	Brustkrebsrisiko	höchste vs. niedrigste Vit. D Aufnahme: RR=0,91 (95% CI 0,85-0,97) ⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Aufnahme und Brustkrebsrisiko	O=13,22 (df=10, P=0,2117); I ² =24,3%	Critically Low	3a	Nur eine inkludierte Studie zeigt signifikante Assoziationen von Vitamin-D-Aufnahme mit reduziertem Brustkrebsrisiko (aber vielfach positive Tendenzen mit oberer Grenze CI bei 1,00, 1,01 bzw. 1,02). Die Studienqualität (Kohorten-/ Fall-Kontroll-Studien, keine Interventionsstudien) erlaubt allerdings keine beweisende Aussage zur möglichen Kausalität (Evidenzlevel 2a/3a, Empfehlungsgrad B).
Estébanez (2018) [81]	sys. Review mit Metaanalyse	6 Studien 2 Koh. 4 F-K 13 Studien 5 Koh. 8 F-K (inc. 1 NCC) 7 Studien 2 Koh. 5 F-K (Zeitraum: 1998- 2018)		Vitamin-D-Aufnahme (gesamt) Vitamin-D-Aufnahme (Ernährung) Vitamin-D-Aufnahme (Supplementierung)	Brustkrebsrisiko	Fall-Kontroll-St.: OR=0,84 (95% CI: 0,68–1,05) Kohortenstud.: RR=0,93 (95% CI 0,86–1,02) ⇒ kein Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Aufnahme und Brustkrebsrisiko (positive Tendenz bei F-K) Fall-Kontroll-St.: OR=0,91 (95% CI: 0,72–1,17) Kohortenstud.: RR=1,00 (95% CI 0,93–1,07) ⇒ kein Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Nahrungsaufnahme und Brustkrebsrisiko (positive Tendenz bei F-K) Fall-Kontroll-St.: OR=0,78 (95% CI: 0,63–0,98) Kohortenstud.: RR=1,06 (95% CI 0,90–1,25) ⇒ kein Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Supplementierung und Brustkrebsrisiko (positive Tendenz bei F-K)	P=30,73% P=0,0% P=25,94% P=0%	Critically Low	3a 2a 3a 2a 3a 2a	

Anm.: hier keine Angaben, da im Text unklare Angaben bzw. nur Auflistung „Studienteilnehmer“

Tab. 8: Rechercheergebnis Vitamin-D-Aufnahme und Brustkrebsrisiko (Forts. 1) (eig. Darstellung)

Erstautor (Jahr)	Studientyp	n inkludierte Studien (erfasster Zeitraum)	Studienpopulation	Exposition(en)	Outcome(s)	Effektschätzung(en)	Heterogenität	AMSTAR 2 LoE	Fazit
Hossain (2019) [126]	syst. Review mit Metaanalyse	3 Studien 2 Koh., 1 F-K (inc. 1 NCC)	Fälle: n=5 295 (Koh., aus n=102 888) n=1 611 (F-K; Kontr.: n=1 775)	Vitamin-D-Aufnahme (gesamt)	Brustkrebsrisiko	je 100IU/d Aufnahme: RR=0,98 (95% CI 0,97-1,00) ⇒ kein Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Aufnahme und Brustkrebsrisiko	$I^2=0,0\%$ / $X^2=0,83$ (p=0,663)	Critically Low	3a
			Fälle: n=5 295 (Koh., aus n=102 888)	Vitamin-D-Aufnahme (Ernährung)		je 100IU/d Aufnahme RR=0,97 (95% CI 0,93-1,00) ⇒ kein Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Nahrungsaufnahme und Brustkrebsrisiko	$I^2=0,0\%$ / $X^2=0,23$ (p=0,632)		2a
			Fälle: n=2 440 (Koh., aus n=34 321) n=2 643 (F-K; Kontr.: n=3 026)	Vitamin-D-Aufnahme (Supplementierung)		Yes vs. no: RR=0,97 (95% CI 0,95-1,00) ⇒ kein Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Supplementierung und Brustkrebsrisiko	$I^2=93,3$ / $X^2=44,60$ (p=0,000)		3a
Kim (2014) [149]	syst. Review mit Metaanalyse	10 Studien 10 Koh.	Fälle: n=22 431 (Koh., aus n=746 421)	Vitamin-D-Aufnahme (gesamt)	Brustkrebsrisiko	höchste vs. niedrigste Vit. D Aufnahme: RR=0,95 (95% CI: 0,88-1,01) ⇒ kein Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Aufnahme und Brustkrebsrisiko	$I^2=38,3\%$; P=0,09	Critically Low	2a
			n.a.			je 100IU/d Aufnahme: RR=0,99 (95% CI 0,98-1,00) ⇒ kein Zusammenhang zwischen Steigerung Vitamin-D-Aufnahme um 100 IU/d und Brustkrebsrisiko	„no significant heterogeneity“		n. mögl. ⁷
Song (2019) [257]	syst. Review mit Metaanalyse	20 Studien 11 Koh., 9 F-K	Fälle: n=24 040 (Koh., aus n=795 727) n=11 696 (F-K; Kontr.: n=15 583)	Vitamin-D-Aufnahme (gesamt)	Brustkrebsrisiko	höchste vs. niedrigste Vit. D Aufnahme: OR=0,94 (95% CI 0,88-1,00) ⇒ kein Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Aufnahme und Brustkrebsrisiko	$I^2=57,2\%$ (P=0,000)	Critically Low	3a
			Fälle: n=14 900 (Koh., aus n=381 589) n=11 407 (F-K; Kontr.: n=15 141)			je 400IU/d Aufnahme: OR=0,97 (95% CI = 0,92-1,02) ⇒ kein Zusammenhang zwischen Steigerung Vitamin-D-Aufnahme um 400 IU/d und Brustkrebsrisiko	$I^2=48,1\%$ (P=0,014)		3a

(s. Tab. 8 Teil 1, S. 25)

⁷ Einschätzung LoE nicht möglich, da zugrundeliegende Einzelstudien nicht genannt

Brustkrebsrisiko und Vitamin-D-Level

Die in Tab. 7 aufgeführten Daten zeigen eine vorteilhafte Assoziation zwischen hohem 25(OH)D-Level und Brustkrebsrisiko. Alle Studien hierzu zeigen entweder signifikante inverse Zusammenhänge oder zumindest Tendenzen in eine protektive Richtung. Insbesondere Vitamin-D-Mangel (< 10ng/ml) steht in Verbindung mit einer deutlichen Risikoerhöhung (RR=1,91; 95% CI: 1,51-2,41). Dies bedeutet fast eine Verdoppelung des Brustkrebsrisikos für Frauen mit defizitärem 25(OH)D-Spiegel [126]. Zwei neuere und umfassende Metaanalysen zeigen deutliche inverse Assoziationen. Song et al. [257] errechnen eine RR von 0,61 (95% CI 0,53-0,70). Estébanez et al. [81] trennen nach Fall-Kontroll- (OR=0,65; 95% CI 0,56-0,76) und Kohortenstudien (RR=0,85; 95% CI 0,74-0,98). Diese Ergebnisse weisen auf eine Risikoreduktion durch höhere 25(OH)D-Werte hin und bestätigen ältere Befunde von Chen et al. (OR=0,55 (95% CI 0,38-0,80) [51] und tendenziell auch Kim und Ye (RR=0,92; 95% CI: 0,83–1,02) [149]. Keine der recherchierten Übersichtsarbeiten weist auf ein erhöhtes Brustkrebsrisiko durch hohe Vitamin-D-Spiegel hin.

Für einen Dosis-Wirkungs-Zusammenhang von 25(OH)D-Spiegel und Brustkrebsrisiko zeigen sich protektive Tendenzen. Je 10ng/ml errechnen sowohl neuere wie ältere Analysen ähnliche Werte (RR=0,99; 95% CI 0,98-1,00 [126]; RR=0,98; 95% CI 0,96-1,00 [149]). Eine weitere Analyse gibt je 5 nmol/l eine Risikoreduktion von sechs Prozent an (OR=0,94; 95% CI 0,93-0,96) [257].

Beim Blick in die Details der einzelnen Übersichtsarbeiten zeigt sich, dass mögliche Zusammenhänge zwischen 25(OH)D-Spiegel und Brustkrebsrisiko differenziert betrachtet werden müssen. Als Einflussfaktoren werden Menopausestatus und Studientyp genannt. Die deutlich protektiven Zusammenhänge, die sich aus den umfangreichen aktuellen Metaanalysen [81, 257] ergeben, lösen sich bei der Subgruppenbetrachtung nach Studientyp auf. Separate Analysen prospektiver Studien zeigen keinen Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Spiegel und Brustkrebsrisiko. Uneinheitlich ist die Subgruppenanalyse nach dem Menopausestatus. Estébanez et al. [81] zeigen nur für Fall-Kontroll-Studien mit prämenopausalen Frauen einen protektiven Zusammenhang. Estébanez et al. betrachten zusätzlich den Östrogenrezeptorstatus als Einflussfaktor. Hier zeigt die Subgruppenanalyse in beiden Gruppen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Brustkrebsrisiko und 25(OH)D-Spiegel (ER- OR=0,86 (95% CI 0,64-1,15) / ER+ OR=0,98 (95% CI 0,85-1,13)) [81]. Eine weitere Subgruppenanalyse nehmen Kim und Je [149] vor, indem sie in eine Metaanalyse nur Studien einschließen, die für die wichtigen Brustkrebs-Risikofaktoren BMI und körperliche Aktivität adjustierten. Hier zeigen sich im Gegensatz zur Hauptanalyse schwache inverse Tendenzen zwischen Brustkrebsrisiko und 25(OH)D-Spiegel (pooled RR adjustiert für BMI=0,94; 95% CI 0,88–1,02; pooled RR adjustiert für körperliche Aktivität=0,92; 95% CI 0,85–0,99) [149].

Brustkrebsrisiko und Vitamin-D-Aufnahme

Die in Tab. 8 aufgeführten Übersichtsarbeiten untersuchen den Zusammenhang von Vitamin-D-Aufnahme und Brustkrebsrisiko. Alle Studien zeigen hier ähnliche Ergebnisse. Sowohl für die Aufnahme im Gesamten [51, 81, 126, 149, 257], die Vitamin D-Supplementierung [81, 126] und die Aufnahme über die Nahrung [81, 126] ergeben sich positive Tendenzen mit Risikoschätzern unter 1, jedoch keine signifikanten Ergebnisse. Einzige signifikante Ergebnisse für einen inversen Zusammenhang sind eine 9-prozentige Risikoreduktion (RR=0,91; 95% CI 0,85-0,97) bei Vitamin-D-Aufnahme in der älteren Metaanalyse von Chen et al. [51] und eine deutliche Risikoreduktion bei Vitamin-D-Supplementierung in der neueren Studie von Estébanez et al. (OR=0,78; 95% CI 0,63-0,98) [81]. Letzteres jedoch nur im Rahmen von Fall-Kontroll-Studien, einem Studiendesign, das kritisch zu diskutieren ist (vgl. 5.2.1). Dagegen zeigt sich in der Analyse von Chen et al. nur in der Subgruppenanalyse mit Kohortenstudien ein signifikant inverser Zusammenhang (RR=0,90; 95% CI 0,83–0,98), gegenüber Fall-Kontroll-Studien (RR=0,95 (95% CI 0,69–1,32) [51].

Blickt man auf die Art der Vitamin-D-Aufnahme (Nahrungsaufnahme vs. Supplementierung), zeigt sich ein leicht stärkerer inverser Zusammenhang zwischen Supplementierung und Brustkrebsrisiko als hinsichtlich Nahrungsaufnahme und Brustkrebsrisiko [126, 149]. Jedoch sind diese Ergebnisse ähnlich der Ergebnisse für die Vitamin-D-Aufnahme im Gesamten (wie bei Estébanez et al. [81] kein signifikanter inverser Zusammenhang). Ebenfalls ähnliche Ergebnisse erbringt die Subgruppenanalyse nach Art der Vitamin-D-Einnahme in der älteren Studie von Chen et al. ($OR_{\text{Nahrung}}=0,93$, 95% CI 0,80-1,08; $OR_{\text{Supplemente}}=0,87$, 95% CI 0,76-0,99), durch die geringe Studienzahl (drei Studien zu Supplementierung) hier aber begrenzte Aussagekraft [51].

Die Dosis-Wirkungs-Analyse in der umfassenden Studie von Song et al. erbrachte ein nicht-signifikantes Ergebnis mit einer OR von 0,97 (95% CI 0,92-1,02) je 400 IU Vitamin D je Tag und eine signifikante Heterogenität [257]. Die Subgruppenanalyse nach Studientyp erbrachte nichtsignifikante Zusammenhänge für Fall-Kontroll- sowie Kohortenstudien. Die Größe der Studie von Song et al. erlaubt auch Dosis-Wirkungs-Analysen für Subgruppen (je 400 IU/Tag Vitamin-D-Aufnahme). Diese Ergebnisse entsprachen allerdings weitgehend dem Ergebnis der Hauptanalyse mit Ausnahme der Befunde für Studien in Asien (OR=0,97; 95% CI 0,95-0,99) und mit prämenopausalen Frauen (OR=0,79; 95% CI 0,64-0,96) [257].

Brustkrebsrisiko und 1,25(OH)D-Level

Eine ältere [51] und eine neuere [81] Übersichtsarbeit versuchten zusätzlich den Einfluss von 1,25(OH)D auf das Brustkrebsrisiko zu ermitteln. Hier zeigt sich jeweils kein signifikanter Zusammenhang (OR=0,99 (95% CI 0,68-1,44) [51]; OR=0,61 (95% CI 0,33–1,16) [81]).

Bewertung Publication Bias, Heterogenität und AMSTAR 2-Wertung der Studien zum Brustkrebsrisiko

Bis auf eine Studie [257] wird von den analysierten Übersichtsarbeiten kein Publication Bias berichtet. Hossain et al. [126] geben an, dass aufgrund der Konzentration auf englischsprachige Studien ein Publication Bias nicht völlig ausgeschlossen werden kann.

Bei den Übersichtsarbeiten in Tab. 7 zeigt sich, mit zwei Ausnahmen [81, 149], signifikante Heterogenität. Einheitlich sind die Befunde zur Heterogenität in den Studien in Tab. 8. Diese zeigen geringe, allenfalls moderate, Heterogenität.

Einschränkend ist zu den aufgeführten Studien zu sagen, dass diese in der Prüfung der Studienqualität mit Hilfe des AMSTAR 2-Tools als „Critically Low“ eingestuft wurden.

4.1.2 Vitamin D und Brustkrebsmortalität/-überleben

Tab. 9: Rechercheergebnis Vitamin-D-Level und Brustkrebsmortalität/ -überleben (eig. Darstellung)

Erstautor (Jahr)	Studientyp	n inkludierte Studien (erfasster Zeitraum)	Studienpopulation	Exposition(en)	Outcome(s)	Effektschätzung(en)	Heterogenität	AMSTAR 2	LoE	Fazit
Buttigliero (2011) [41]	sys. Review ohne Metaanalyse	2 Studien 2 Koh. (Zeitraum bis 2010)	Fälle: n=1 119 Todesfälle: n=106 (nur für eine der beiden Studien angegeben)	25(OH)D-Level	Brustkrebsüberleben	keine M.A. gerechnet ⇒ uneinheitlicher Befund (eine Studie zeigt verbessertes Überleben bei höherem 25(OH)D-Level, die andere nicht)	keine M.A. gerechnet	Critically Low	2a-	Inkludierte Metaanalysen zeigen einheitlich eine signifikante Assoziation von niedrigem Vitamin-D-Status mit erhöhter Brustkrebsmortalität bzw. schlechterer Prognose. Die Studienqualität (Kohortenstudien, keine Interventionsstudien) erlaubt allerdings keine beweisende Aussage zu möglicher Kausalität (Evidenzlevel 2a/3a [einmal 2a-], Empfehlungsgrad B).
Hu (2018) [128]	sys. Review mit Metaanalyse	6 Studien 6 Koh.	Fälle: n=5 984 Todesfälle: n=1 024	25(OH)D-Level	Overall Survival	<i>höchstes vs. niedrigstes 25(OH)D-Level:</i> HR=0,67 (95% CI 0,56-0,79; P < 0,001) ⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Overall Survival von Brustkrebspatientinnen <i>ab 23,3nmol/l:</i> je 10nmol/l Zunahme: HR=0,94 (95% CI 0,92-0,96; P < 0,001) je 20nmol/l Zunahme: HR=0,88 (95% CI 0,84-0,93; P < 0,001) je 25nmol/l Zunahme: HR=0,86 (95% CI 0,81-0,91; P < 0,001) linearer Trend ($p_{\text{nonlinearity}}=0,13$) ⇒ sig. lineare Dosis-Wirkungs-Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Overall Survival von Brustkrebspatientinnen	$I^2=16,5\%$; P=0,31	Moderate	2a	
Kim (2014) [149]	sys. Review mit Metaanalyse	4 Studien 4 Koh. (Zeitraum: 1974-2017) 3 Studien 3 Koh.	Fälle: n=4 566 Todesfälle: n=301 n.a.	25(OH)D-Level	brustkrebsspez. Mortalität	<i>höchstes vs. niedrigstes 25(OH)D-Level:</i> RR=0,58 (95% CI: 0,40-0,85) ⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Brustkrebsmortalität je 10ng/ml Zunahme: RR=0,84 (95% CI 0,78-0,91) ⇒ sig. Zusammenhang zwischen Steigerung 25(OH)D-Level um 10ng/ml und brustkrebsspez. Mortalität	$I^2=26,7\%$; P=0,251 $I^2=23,2\%$; P=0,27	Critically Low	2a 2a	

(Forts. folg. Seite)

Tab. 9: Rechercheergebnis Vitamin-D-Level und Brustkrebsmortalität/ -überleben (Forts. 1) (eig. Darstellung)

Erstautor (Jahr)	Studientyp	n inkludierte Studien (erfasster Zeitraum)	Studienpopulation	Exposition(en)	Outcome(s)	Effektschätzung(en)	Heterogenität	AMSTAR 2	LoE	Fazit	
Forts.: Kim (2014)	syst. Review mit Metaanalyse	6 Studien 6 Koh.	Fälle: n=6 092 Todesfälle: n=870	25(OH)D-Level	Gesamt mortalität (bei Brustkrebs)	höchstes vs. niedrigstes 25(OH)D-Level: RR=0,61 (95% CI: 0,48-0,79)	P=35,9%; P=0,168	Critically Low	2a	(s. Tab. 9 Teil 1, S. 30)	
			n.a.			⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Gesamtmortalität					
			3 Studien 3 Koh.			⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level um 10ng/ml und Gesamtmortalität					
Li (2014) [162]	syst. Review mit Metaanalyse	6 Studien 6 Koh. (Zeitraum bis 2013)	Fälle: n=6 930	25(OH)D-Level	Gesamt mortalität (bei Brustkrebs)	höchstes vs. niedrigstes Quartil: HR=0,63 (95% CI 0,51-0,77)	„no heterogeneity between studies was identified“	Critically Low	2a		
			n.a.			⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Gesamtmortalität					
			4 Studien 4 Koh.			⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Brustkrebspez. Mortalität					
Maalimi (2014) [176]	syst. Review mit Metaanalyse	5 Studien 5 Koh. (Zeitraum bis 2013)	Fälle: n=4 443 Todesfälle: n=631	25(OH)D-Level	Gesamt mortalität (bei Brustkrebs)	höchstes vs. niedrigstes Quartil: HR=0,62 (95% CI 0,49-0,78)	P=4,6% (P=0,20)	Critically Low	2a		
			n.a.			⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Gesamtmortalität					
			4 Studien 4 Koh.			⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Disease Free Survival					
(Forts. folg. Seite)											

Tab. 9: Rechercheergebnis Vitamin-D-Level und Brustkrebsmortalität/ -überleben (Forts. 2) (eig. Darstellung)

Erstautor (Jahr)	Studientyp	n inkludierte Studien (erfasster Zeitraum)	Studienpopulation	Exposition(en)	Outcome(s)	Effektschätzung(en)	Heterogenität	AMSTAR 2	LoE	Fazit
<i>Forts.: Maalimi (2014)</i>	syst. Review mit Metaanalyse	3 Studien 3 Koh. (Zeitraum bis 2013)	Fälle: n=2636 Todesfälle: n=194 Mamma-Ca. bedingt	25(OH)D-Level	brustkrebsspez. Mortalität	<i>höchstes vs. niedrigstes 25(OH)D-Level:</i> HR=0,57 (95% CI 0,38-0,84) ⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und brustkrebsspez. Mortalität <i>je 20nmol/l Zunahme:</i> HR=0,82 (95% CI 0,71-0,93) ⇒ sig. Zusammenhang zwischen Steigerung 25(OH)D-Level um 20nmol/l und brustkrebsspez. Mortalität	$I^2=17\%$ ($P=0,12$) n.a.	Critically Low	2a	(s. Tab. 9 Teil 1, S. 30)
Mohr (2014) [192]	syst. Review mit Metaanalyse	5 Studien 5 Koh. (Zeitraum: 1966-2010)	Fälle: n=3.443 Todesfälle: n=471	25(OH)D-Level	brustkrebsspez. Mortalität	<i>höchstes vs. niedrigstes 25(OH)D-Level:</i> OR=0,56 (95% CI 0,4-0,7; $p<0,0001$) ⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und brustkrebsspez. Mortalität	$X^2=4,46$ ($p=0,35$)	Critically Low	2a	
Plitz (2013) [218]	syst. Review ohne Metaanalyse	4 Studien 4 Koh. (Zeitraum: bis 2012)	Fälle: n=2.558 Todesfälle: n=637	25(OH)D-Level	Gesamtmortalität (bei Brustkrebs)	keine M.A. gerechnet ⇒ inverser Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Gesamtmortalität; keine Hinweise auf negative Effekte höherer 25(OH)D-Level	keine M.A. gerechnet	Critically Low	2a	
Rose (2013) [232]	syst. Review mit Metaanalyse	6 Studien 6 Koh. (Zeitraum: 1982-2013 in MEDLINE; 2009-2012 bei ASCO; 2010-2012 bei San Antonio Breast Cancer Symposium)	Fälle: n=8.858 Todesfälle: n=435 Fälle: n=4.855	25(OH)D-Level	brustkrebsspez. Mortalität Rezidive	<i>niedrigstes vs. höchstes 25(OH)D-Level:</i> HR=1,76 (95% CI 1,35-2,30) ⇒ sig. Zusammenhang zwischen niedrigem 25(OH)D-Level und brustkrebsspez. Mortalität <i>niedrigstes vs. höchstes 25(OH)D-Level:</i> HR=2,13 (95% CI 1,64-2,78) ⇒ sig. Zusammenhang zwischen niedrigem 25(OH)D-Level und Auftreten von Rezidiven	$X^2=1,44$ ($df=3$, $p=0,695$); $P=0\%$ $X^2=4,83$ ($df=5$, $p=0,437$); $P=0\%$	Critically Low	2a	

Tab. 9: Rechercheergebnis Vitamin-D-Level und Brustkrebsmortalität/ -überleben (Forts. 3) (eig. Darstellung)

Erstautor (Jahr)	Studientyp	n inkludierte Studien (erfasster Zeitraum)	Studienpopulation	Exposition(en)	Outcome(s)	Effektschätzung(en)	Heterogenität	AMSTAR 2	LoE	Fazit
Toriola (2014) [268]	syst. Review ohne Metaanalyse	6 Studien 6 Koh.	Fälle: n=4 913 Todesfälle: n=606	25(OH)D-Level	Overall Survival	keine M.A. gerechnet ⇒ 4 der Studien m. inv. Zusammenhang (2 sig. / 2 nicht sig.) 25(OH)D-Level und Overall Survival	keine M.A. gerechnet	Critically Low	2a	(s. Tab. 9 Teil 1, S. 30)
		3 Studien 3 Koh. (Zeitraum: 2007-2013)	Fälle: n=2 636 Todesfälle: n=194		brustkrebspez. Survival	keine M.A. gerechnet ⇒ 2 der 3 Studien m. Zusammenhang von 25(OH)D-Level und brustkrebspez. Survival			2a	

Tab. 10: Rechercheergebnis Vitamin-D-Aufnahme und Brustkrebsmortalität/ -überleben (eig. Darstellung)

Erstautor (Jahr)	Studientyp	n inkludierte Studien (erfasster Zeitraum)	Studienpopulation	Exposition(en)	Outcome(s)	Effektschätzung(en)	Heterogenität	AMSTAR 2	LoE	Fazit
Kanellopoulou (2020) [145]	sys. Review mit Metaanalyse	2 Studien 2 Koh.	Fälle: n=7 535	Vitamin-D-Aufnahme (Supplementierung; nach Diagnose)	Gesamt mortalität (bei Brustkrebs)	höchste vs. niedrigste Vit. D Aufnahme: RR=0,85 (95% CI 0,72-0,99) ⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Aufnahme und Gesamtmortalität	P=0% (p=0,587)	Critically Low	2a	Inkludierte Studie zeigt nur hinsichtl. Gesamtmortalität signifikante Assoziation mit Vitamin-D-Aufnahme; keine signifikante Assoziation mit brustkrebspez. Mortalität und Rezidiven. Die Studienqualität (Kohortenstudien, keine Interventionsstudien) erlaubt allerdings keine beweisende Aussage zur möglichen Kausalität (Evidenzlevel 2a/3a, Empfehlungsgrad B).
		2 Studien 2 Koh.	Fälle: n=5 642		brustkrebspez. Mortalität	höchste vs. niedrigste Vit. D Aufnahme: RR=0,65 (95% CI 0,30-1,42) ⇒ kein Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Aufnahme und brustkrebspez. Mortalität	P=38,9% (p=0,201)		2a	
		2 Studien 1 Koh. 1 F-K (inc. 1 NCC) (Zeitraum bis 2019)	Fälle: n=736		Rezidive	höchste vs. niedrigste Vit. D Aufnahme: RR=0,64 (95% CI 0,26-1,59) ⇒ kein Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Aufnahme und Rezidiven	P=76,1% (p=0,041)		3a	

Brustkrebsmortalität und Vitamin-D-Level

Die Ergebnisse von fünf Metaanalysen [128, 149, 162, 176, 232] zu 25(OH)D-Level und Mortalitätsrisiko bei Brustkrebs zeigen einheitlich signifikante inverse Zusammenhänge (vgl. Tab. 9). Sowohl für die allgemeine Sterblichkeit von Brustkrebspatientinnen als auch die krebsbedingte Mortalität wird eine Risikoreduktion durch höhere 25(OH)D-Level berichtet (um 40 Prozent). Alle Ergebnisse der genannten Metaanalysen sind signifikant und ohne Heterogenität zwischen den Einzelstudien. Eine weitere Studie betrachtet den Einfluss von Vitamin-D-Mangel (Probenentnahme um Erstdiagnose herum, maximal 6 Monate später) auf das Mortalitätsrisiko bei frühen Krankheitsstadien [232]. Hiernach steht Vitamin-D-Mangel in Zusammenhang mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko (HR=1,76, 95% CI 1,35–2,30). Ergänzend zeigt diese Übersichtsarbeit für Patientinnen mit niedrigem Vitamin-D-Leveln ein signifikantes, mehr als zweifach erhöhtem Risiko für das Auftreten von Rezidiven (HR=2,13, 95% CI 1,64–2,78). Die Größenordnung dieser Befunde wird von den Autoren als klinisch relevant eingeschätzt. Keine der Übersichtsarbeiten in Tab. 9 weist auf ein erhöhtes Risiko für Brustkrebspatientinnen durch hohe Vitamin-D-Spiegel hin.

Zwei Dosis-Wirkungs-Analysen [149, 176] zeigen bessere Prognosen bei erhöhten 25(OH)D-Spiegeln. Kim und Je errechnen bei je drei inkludierten Studien inverse Zusammenhänge (je 10 ng/ml 25(OH)D-Anstieg): $RR_{\text{Brustkrebsmortalität}}=0,88$ (95% CI 0,79–0,98) beziehungsweise $RR_{\text{Gesamtüberleben}}=0,84$ (95% CI 0,78–0,91) [149]. Die zweite Dosis-Wirkungs-Analyse [176], zeigt ebenfalls einen inversen Zusammenhang aber nur bis zu einem vermuteten „upper limit“ bei einem 25(OH)D-Spiegel um 120 nmol/l. Eine weitere Dosis-Wirkungs-Analyse [128] betrachtet das allgemeine Überleben von Brustkrebspatientinnen und zeigt einen signifikanten linearen Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Überleben. In dieser Studie wird jedoch erst ab einer Schwelle von 23,3 nmol/l (dem mittleren 25(OH)D-Wert der niedrigsten Kategorie der untersuchten Studien) gerechnet. Von diesem Wert an zeigt sich ein linearer Zusammenhang (Risikoreduktion von 0,6 Prozent je 1 nmol/l erhöhtem 25(OH)D-Spiegel). Nur die brustkrebspezifische Mortalität betrachten Mohr et al. und errechnen eine OR von 0,56 (95% CI 0,4–0,7) [192].

Eine ältere Übersichtsarbeit ohne Metaanalyse [41] untersucht ebenfalls den Einfluss des Vitamin-D-Spiegels, jedoch nur auf Basis von zwei Studien und liefert nur eine qualitative Aussage. Eine der beiden Studien kann einen Zusammenhang von hohem Vitamin-D-Level mit verbessertem Überleben (Disease Free Survival) zeigen [103], die andere dagegen keinen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben [219].

Brustkrebsmortalität und Vitamin-D-Aufnahme

Eine Metaanalyse [145] betrachtet die Vitamin-D-Supplementierung bei Brustkrebspatientinnen im Rahmen einer Analyse verschiedener Supplemente. Hier zeigt sich nur hinsichtlich der

Gesamtsterblichkeit (RR=0,85; 95% CI 0,72-0,99) ein signifikanter inverser Zusammenhang (vgl. Tab. 10). Für die krebsspezifische Mortalität sowie das Auftreten von Rezidiven zeigen sich keine Zusammenhänge. Allen drei Analysen lagen jeweils zwei Studien zugrunde, so dass die statistische Power begrenzt ist.

Bewertung Publication Bias, Heterogenität und AMSTAR 2-Wertung

Bis auf eine Studie [232], die Publication Bias für möglich hält, wird von den Übersichtsarbeiten zur Brustkrebsmortalität kein Publication Bias berichtet.

Die Ergebnisse der Metaanalysen in Tab. 9 und Tab. 10 werden von geringer bis moderater Heterogenität begleitet. Interessanterweise begründen Toriola et al. den Verzicht auf die Durchführung einer Metaanalyse aber mit der in ihren Augen hohen Heterogenität der von ihnen ausgewerteten Studien [268].

Einschränkend ist zu den aufgeführten Studien zu sagen, dass diese bei der Prüfung der Studienqualität mit Hilfe des AMSTAR 2-Tools als „Critically Low“ eingestuft wurden. Lediglich eine Ausnahme wird mit „Moderate“ bewertet [128].

4.2 Prostatakarzinom

4.2.1 Vitamin D und Prostatakarzinomrisiko

Tab. 11: Rechercheergebnis Vitamin-D-Level und Prostatakarzinomrisiko (eig. Darstellung)

Erstautor (Jahr)	Studientyp	n inkludierte Studien	Studienpopulation	Exposition(en)	Outcome(s)	Effektschätzung(en)	Heterogenität	AMSTAR 2	LoE	Fazit
Gandini (2011) [93]	syst. Review mit Metaanalyse	11 Studien 2 Koh. 9 F-K (inc. 9 NCC) (Zeitraum bis 2009)	Fälle: n=80 (Koh., aus n=17 490) n=3 876 (F-K; Kontr.: n=5 129)	25(OH)D-Level	Prostata-Ca.-Risiko	je 10ng/ml Zunahme: RR = 0,99 (95% CI 0,95-1,03) ⇒ kein sig. Zusammenhang zwischen Erhöhung 25(OH)D-Level um 10 ng/ml und Prostatakarzinomrisiko	P=37%	Critically Low	3a	Zwei inkludierte Metaanalysen zeigen eine signifikante Assoziation von höherem Vitamin-D-Status mit erhöhtem Prostatakarzinomrisiko, die übrigen Studien zeigen keine Assoziation. Die Studienqualität (Kohorten-/ Fall-Kontroll-Studien, keine Interventionsstudien) erlaubt keine beweisende Aussage zu möglicher Kausalität (Evidenzlevel 3a, Empfehlungsgrad B).
Gao (2018) [94]	syst. Review mit Metaanalyse	19 Studien 3 Koh. 16 F-K (inc. 16 NCC) (Zeitraum bis 2016)	Fälle: n=500 (Koh., aus n=18 871†) n=12 324 (F-K; Kontr.: n=15 488) † z.T. auch Frauen in den Kohorten inkludiert	25(OH)D-Level	Prostata-Ca.-Risiko	<u>höchstes vs. niedrigstes</u> 25(OH)D-Level: RR=1,15 (95% CI 1,06-1,24) ⇒ sig. Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Prostatakarzinomrisiko je 10ng/ml Zunahme: RR = 1,04 (95% CI 1,02-1,06) ⇒ sig. linearer Zusammenhang zwischen Steigerung 25(OH)D-Level um 10 ng/ml und Prostatakarzinomrisiko	P=0% (P=0,725) P=0% (P=0,473)	Low	3a 3a	
Gilbert (2011) [100]	syst. Review mit Metaanalyse	14 Studien 4 Koh. 10 F-K (inc. 10 NCC) (Zeitraum bis 2016)	Fälle: n=4 353	25(OH)D-Level	Prostata-Ca.-Risiko	je 10ng/ml Zunahme: OR=1,04 (95% CI 0,99-1,10) ⇒ kein Zusammenhang zwischen Steigerung 25(OH)D-Level um 10 ng/ml und Prostatakarzinomrisiko	P=0% (p=0,95)	Critically Low	3a	
		6 Studien 1 Koh. 5 F-K (inc. 5 NCC)	Fälle: n=871	1,25(OH)D-Level	Prostata-Ca.-Risiko (aggressiv)	je 10ng/ml Zunahme: OR=0,98 (95% CI 0,84-1,15) ⇒ kein Zusammenhang zwischen Steigerung 25(OH)D-Level um 10 ng/ml und Prostatakarzinomrisiko (aggressiv)	P=32% (p=0,19)		3a	
		7 Studien 2 Koh. 5 F-K (inc. 5 NCC)	Fälle: n=1 361		Prostata-Ca.-Risiko	je 10pg/ml Zunahme: OR=1,00 (95% CI 0,87-1,14) ⇒ kein Zusammenhang zwischen Steigerung 1,25(OH)D-Level um 10 pg/ml und Prostatakarzinomrisiko	P=41% (p=0,12)		3a	

(Forts. folg. Seite)

Tab. 11: Rechercheergebnis Vitamin-D-Level und Prostatakarzinomrisiko (Forts. 1) (eig. Darstellung)

Erstautor (Jahr)	Studientyp	n inkludierte Studien (erfasster Zeitraum)	Studienpopulation	Exposition(en)	Outcome(s)	Effektschätzung(en)	Heterogenität	AMSTAR 2	LoE	Fazit
Forts.: Gilbert (2011)		2 Studien 2 F-K (inc. 2 NCC)	Fälle: n=696 (Anm.: zur genaueren Angabe Koh.größe/ Anz. Kontrollen unklare Angaben in Publikation)	1,25(OH)D-Level	Prostata-Ca.-Risiko (aggressiv)	je 10pg/ml Zunahme: OR=0,86 (95% CI 0,72-1,02) ⇒ kein Zusammenhang zwischen Steigerung 1,25(OH)D-Level um 10 pg/ml und Prostatakarzinomrisiko (aggressiv)	P=0% (p=0,77)	Critically Low	3a	(s. Tab. 11 Teil 1, S. 37)
Xu (2014) [297]	sys. Review mit Metaanalyse	21 Studien 3 Koh. 18 F-K (inc. 17 NCC) (Zeitraum bis 2013)	Fälle: n=533 (Koh., aus n=6.074†) n=10.288 (F-K; Kontr.: n=12.010) † z.T. auch Frauen in den Kohorten inkludiert	25(OH)D-Level	Prostata-Ca.-Risiko	höchstes vs. niedrigstes 25(OH)D-Level: OR=1,17 (95% CI 1,05-1,30) ⇒ sig. Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Prostatakarzinomrisiko	P=37,8% (p=0,042)	Critically Low	3a	

Tab. 12: Rechercheergebnis Vitamin-D-Aufnahme und Prostatakarzinomrisiko (eig. Darstellung)

Erstautor (Jahr)	Studientyp	n inkludierte Studien (erfasster Zeitraum)	Studienpopulation	Exposition(en)	Outcome(s)	Effektschätzung(en)	Heterogenität	AMSTAR 2	LoE	Fazit
Gilbert (2011) [100]	sys. Review mit Metaanalyse	11 Studien 4 Koh. 7 F-K (inc. 2 NCC)	Fälle: n=8 722	Vitamin-D-Aufnahme (Nahrung & Supplemente)	Prostata-Ca.- <u>Risiko</u>	je 1000 IU/d Aufnahme: Fall-Kontroll-St.: OR=0,83 (95% CI 0,28-2,43) NCC/Kohortenstud.: RR=1,14 (95% CI 0,99-1,31) Gesamt OR=1,07 (95% CI 0,87-1,32) ⇒ kein sig. Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Aufnahme von 1 000 IU/d und Prostatakarzinomrisiko	P=49% (p=0,10) P=0% (p=0,27) n.a.	Critically Low	3a	Die inkludierten Studien zeigen keinen Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Aufnahme und Prostatakarzinomrisiko. Die Studienqualität (Kohorten-/ Fall-Kontroll-Studien, keine Interventionsstudien) erlaubt allerdings keine beweisende Aussage zur möglichen Kausalität (Evidenzlevel 3a, Empfehlungsgrad B).
		3 Studien 1 Koh. 2 F-K (inc. 1 NCC) (Zeitraum bis 2009)	Fälle n=3 046 (Anm.: keine genaueren Angaben zu Koh.größe/ Anz. Kontrollen aufgrund unklarer Angaben in Publikation)		Prostata-Ca.- <u>Risiko</u> (aggressiv)	je 1000 IU/d Aufnahme: OR=0,93 (95% CI 0,63-1,39) ⇒ kein sig. Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Aufnahme von 1 000 IU/d und Prostatakarzinomrisiko (aggressiv)	P=25% (p=0,27)		3a	

Prostatakarzinomrisiko und Vitamin-D-Level

Vier Metaanalysen betrachten den Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Prostatakarzinomrisiko (vgl. Tab. 11). Zusammenfassend zeigt sich kein protektiver Einfluss von Vitamin D auf das Prostatakarzinomrisiko. Neben nicht signifikanten Ergebnissen in zwei Studien [93, 100] (sowohl hinsichtlich Vitamin-D-Nahrungsaufnahme wie 25(OH)D-Level) zeigen die jüngeren und größeren Metaanalysen von Gao et al. [94] und Xu et al. [297] positive Assoziationen, also Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Prostatakarzinome (RR=1,15 (95% CI 1,06-1,24) [94]; OR=1,17 (95% CI 1,05-1,30) [297]). Die älteren und kleineren Metaanalysen in Tab. 11 [93, 100] erbringen keine signifikanten Ergebnisse.

Die vorliegenden Dosis-Wirkungs-Analysen weisen ebenfalls auf eine mögliche Risikoerhöhung hin: je 10 ng/ml Anstieg des 25(OH)D-Levels eine Zunahme um 4 Prozent (RR=1,04; 95% CI 1,02-1,06) [94]. Eine zweite Studie zeigt eine nicht-signifikante Tendenz zu einem erhöhten Risiko: OR=1,04 (95% CI 0,99-1,10) [100]. Keinen Zusammenhang zeigt die Studie von Gandini et al. (OR=0,99 je 10 ng/ml Anstieg; 95% CI 0,95-1,03) [93]. Die Dosis-Wirkungs-Analysen werden begleitet von Diskussionen um die mögliche Form des Zusammenhangs zwischen 25(OH)D-Level und Prostatakarzinomrisiko. Gao et al. [94] zeigen einen linearen Zusammenhang. Gilbert et al. [100] nehmen einen linearen Zusammenhang an und verzichten auf die Prüfung nicht-linearer Modelle aufgrund zu schwacher Datenbasis. Die Frage nach der Form des Zusammenhangs wird neben den beiden genannten Studien auch von Gandini et al. [93] diskutiert. Es wird auf die uneinheitlichen Ergebnisse von Yin et al. [300] verwiesen, dort zeigt sich ein uneinheitliches Bild, da verschiedene in die Metaanalyse inkludierte Studien [84, 220, 273, 274] U-förmige Zusammenhänge möglich erschienen lassen.

Prostatakarzinomrisiko und Vitamin-D-Aufnahme

Nur die Studie von Gilbert et al. [100] untersuchte den Zusammenhang von Vitamin-D-Aufnahme (Nahrung und Supplemente) und Prostatakrebs-Risiko im Rahmen einer Dosis-Wirkungs-Analyse (vgl. Tab. 12). Diese Studie zeigt keinen Zusammenhang (OR=1,07; 95% CI 0,87-1,32 je 1 000 IU/d). Gleiches gilt für den separat berechneten Risikoschätzer für aggressive Tumore (OR=0,93; 95% CI 0,63-1,39 je 1 000 IU/d). Bei der separaten Betrachtung der Studienformen zeigt sich für prospektive Studien eine Tendenz zu einem Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Aufnahme und dem Risiko (OR=1,14 je 1 000 IU/d; 95% CI 0,99-1,31; $I^2=0\%$), wohingegen Fall-Kontroll-Studien ein heterogenes Bild abgeben [100].

Prostatakarzinomrisiko und 1,25(OH)D-Level

Bei Gilbert et al. wurde der Zusammenhang zwischen 1,25(OH)D-Level und Prostatakarzinomrisiko analysiert [100]. Hier zeigt sich, dass möglicherweise erhöhte 1,25(OH)D-Level

einen protektiven Effekt hinsichtlich aggressiver Prostatakarzinome haben (OR=0,86 je 10 pg/ml; 95% CI 0,72-1,02), dies jedoch nur auf Basis von nur zwei Studien.

Bewertung Publication Bias, Heterogenität und AMSTAR 2-Wertung der Studien zum Prostatakarzinomrisiko

Alle vier eingeschlossenen Metaanalysen zeigen keine bis moderate Heterogenität. Alle gelisteten Studien wurden auf Publication Bias geprüft (durch Egger's Test oder Funnel-Plot), bei keiner Studie ergaben sich Anhaltspunkte für einen Publication Bias.

Einschränkend ist zu den aufgeführten Studien zu sagen, dass diese in der Prüfung der Studienqualität mit Hilfe des AMSTAR 2-Tools alle als „Low“ [94] oder „Critically Low“ [93, 100, 297] eingestuft wurden.

4.2.2 Vitamin D und Prostatakarzinommortalität/ -überleben

Tab. 13: Rechercheergebnis Vitamin-D-Level und Prostatakarzinommortalität/ -überleben (eig. Darstellung)

Erstautor (Jahr)	Studientyp	n inkludierte Studien (erfasster Zeitraum)	Studienpopulation	Exposition(en)	Outcome(s)	Effektschätzung(en)	Heterogenität	AMSTAR 2	LoE	Fazit
Buttigliero (2011) [41]	sys. Review ohne Metaanalyse	1 Studie 1 Koh. (Zeitraum bis 2010)	Fälle: n=160 Todesfälle: n=61	25(OH)D-Level	Prostata-Ca.- <u>Überleben</u>	höchstes vs. niedrigstes 25(OH)D-Level (Ergebnis der Einzelstudie): AHR=0,16 (95% CI 0,05-0,43) ⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Prostatakarzinomüberleben	keine M.A.; einzelne Studie	Critically Low	2b	Beide inkludierten Metaanalysen zeigen eine signifikante Assoziation von höherem Vitamin-D-Status mit reduzierter Prostatakarzinommortalität bzw. verbessertem Überleben (zwei Reviews ebenso mit entspr. Tendenz). Die Studienqualität (Kohortenstudien, keine Interventionsstudien) erlaubt keine beweisende Aussage zu möglicher Kausalität (Evidenzlevel 2a/2b [einmal 2a-], Empfehlungsgrad B).
Li (2014) [162]	sys. Review ohne Metaanalyse	3 Studien 3 Koh. (Zeitraum bis 2013)	Fälle: n=3 458	25(OH)D-Level	Prostata-Ca.- <u>Mortalität</u>	n.a. (keine Metaanalyse) ⇒ Einzelstudien deuten auf höheres Mortalitätsrisiko bei niedrigerem 25(OH)D-Level hin	n.a. (keine Metaanalyse)	Critically Low	2a	
Pilz (2013) [218]	sys. Review ohne Metaanalyse	2 Studien 2 Koh. (Zeitraum: bis 2012)	Fälle: n=1 982 Todesfälle: n=656	25(OH)D-Level	<u>Gesamtmortalität</u> Prostata-Ca. Patienten	n.a. (keine Metaanalyse) ⇒ Einzelstudien deuten auf höheres Mortalitätsrisiko bei niedrigerem 25(OH)D-Level hin	n.a. (keine Metaanalyse)	Critically Low	2a	
Song (2018) [256]	sys. Review mit Metaanalyse	6 Studien 6 Koh. (Zeitraum bis 2018)	Fälle: n=4 626	25(OH)D-Level	Prostata-Ca.- <u>Mortalität</u> Gesamtmortalität Prostata-Ca. Patienten	je 20nmol/l Zunahme: HR=0,91 (95% CI 0,87-0,97) ⇒ sig. Zusammenhang zwischen Steigerung 25(OH)D-Level um 20 nmol/l und Prostatakarzinommortalität	p=53,4% (p=0,057) p=68,9% (p=0,012)	Low	2a 2a	
			Fälle: n=5 332			je 20nmol/l Zunahme: HR=0,91 (95% CI 0,84-0,98) ⇒ sig. Zusammenhang zwischen Steigerung 25(OH)D-Level um 20 nmol/l und Gesamtmortalität				
Toriola (2014) [268]	sys. Review ohne Metaanalyse	2 Studien 2 Koh. (Zeitraum: 2007-2013)	Fälle: n=1 982 Todesfälle: n=106	25(OH)D-Level	Prostata-Ca.- <u>Überleben</u> Gesamtmortalität Prostata-Ca. Patienten	n.a. (keine Metaanalyse) ⇒ Einzelstudien geben unklares Bild (eine weist auf Vorteil hoher 25(OH)D-Level hin, eine nicht)	n.a. (keine Metaanalyse)	Critically Low	2a	
			Fälle: n=1 982 Todesfälle: n=254			n.a. (keine Metaanalyse) ⇒ Einzelstudien geben unklares Bild (eine weist auf Vorteil hoher 25(OH)D-Level hin, eine nicht)				

Tab. 14: Rechercheergebnis Vitamin-D-Aufnahme und Prostatakarzinommortalität/ -überleben (eig. Darstellung)

Erstautor (Jahr)	Studientyp	n inkludierte Studien (erfasster Zeitraum)	Studienpopulation	Exposition(en)	Outcome(s)	Effektschätzung(en)	Heterogenität	AMSTAR 2	LoE	Fazit
Buttigliero (2011) [41]	sys. Review mit Metaanalyse	3 Studien 3 RCT (Zeitraum bis 2010)	Todesfälle: n=490 [†] (RCT; aus n=1 273) † zur genaueren Angabe Todesfälle in Ver- suchsgruppe unklare Angaben in Publikation	Vitamin-D-Aufnahme (Supplementierung)	Gesammortalität Prostata-Ca. Patien- ten	früchtes vs. niedrigstes 25(OH)D-Level: RR=1,07 (95% CI 0,93-1,23) ⇒ kein sig. Zusammenhang zwi- schen Vitamin-D-Supplementie- rung und Gesamtüberleben	$\chi^2=13,50$ (df=2); p=0,001	Critically Low	1a-	Inkludierte Studien zeigen keine Assoziation von Vitamin-D-Aufnahme mit er- höhter Prostatakarzinommortalität bzw. verbessertem Überleben. Die Studien- qualität (Interventionsstudien) würde Aussage zu möglicher Kausalität erlau- ben, jedoch uneinheitliche Befunde (Evidenzlevel 1a-, Empfehlungsgrad D).
Petrou (2018) [216]	sys. Review ohne Me- taanalyse	3 Studien 3 RCT (Zeitraum bis 2017)	nicht mögl. wg. unklarer Angabe im Paper (mutmaßlich n=1 273 Fälle)	Vitamin-D-Aufnahme (Supplementierung)	Gesammortalität Prostata-Ca. Patien- ten	n.a. (keine Metaanalyse) ⇒ kein einheitliches Bild (eine Studie weist auf Verschlechte- rung, eine auf Verbesserung hin und eine zeigt keinen Zusam- menhang)	n.a. (keine Metaanalyse)	Low	1a-	
Shahvazi (2019) [243]	sys. Review mit Metaanalyse	3 Studien 3 RCT (Zeitraum bis 2017)	Fälle: n=1 273	Vitamin-D-Aufnahme (Supplementierung)	Gesammortalität Prostata-Ca. Patien- ten	Vitamin D vs. Placebo: RR = 1,05 (95% CI 0,81-1,36; p = 0,713) ⇒ kein sig. Zusammenhang zwi- schen Vitamin-D-Supplementie- rung und Gesamtüberleben	I ² =72,8% (τ ² = 0,037; Q statistic = 7,34; p=0,025)	High	1a-	

Prostatakarzinommortalität und Vitamin-D-Level

Fünf Übersichtsarbeiten betrachten den Zusammenhang von 25(OH)D-Level und Prostatakarzinommortalität/ -überleben (vgl. Tab. 13). Diese zeigen eine wenig belastbare Datenlage. Drei der Studien [162, 218, 268] verzichten auf eine quantitative Einschätzung und eine der beiden Metaanalysen schließt nur eine Studie ein [41]. Allerdings weist die umfassende Metaanalyse von Song et al. [256] in eine positive Richtung. Hier zeigen sich Assoziationen die auf eine Reduktion der Gesamt- wie der krebspezifischen Mortalität durch höhere Vitamin-D-Level hinweisen. Je 20 nmol/l Anstieg des 25(OH)D-Levels ergeben sich jeweils 9 Prozent Risikoreduktion für die Gesamtmortalität von Prostatakrebspatienten (95% CI 0,87-0,97; auf Basis von 5 Studien) wie auch für die erkrankungsspezifische Mortalität (95% CI 0,84-0,98; auf Basis von 6 Studien). Aufgrund dieser Ergebnisse bezeichnen die Autoren Vitamin D als wichtigen Schutz- und Prognosefaktor bei Prostatakrebs [256]. Sieht man von dieser Metaanalyse ab, sind die Ergebnisse uneinheitlich. Die übrigen Reviews sind älter und basieren auf weniger Einzelstudien als die Metaanalyse von Song et al. Toriola et al. inkludieren lediglich zwei Studien und enthalten sich eines Urteils [268]. Buttigliero et al. führen lediglich eine Studie [270] auf (mit positivem Einfluss des 25(OH)D-Spiegels auf die adjusted hazard rate) [41]. Pilz et al. betrachten zwei Studien, die auf höheres Mortalitätsrisiko bei niedrigen 25(OH)D-Levels hinweisen [218]. Die drei bei Li et al. inkludierten Studien weisen auf eine Verbesserung der Prognose durch erhöhte 25(OH)D-Level hin, jedoch wird Uneinheitlichkeit berichtet, ob dies für die krebspezifische oder die allgemeine Sterblichkeit zutrifft [162].

Prostatakarzinommortalität und Vitamin-D-Aufnahme

Drei Studien untersuchten den Einfluss einer Vitamin-D-Supplementierung auf das Gesamtüberleben (vgl. Tab. 14). Zur Vitamin-D-Aufnahme allgemein oder zur Nahrungsaufnahme ließen sich keine Studien finden. Die Metaanalysen von Buttigliero et al. [41] und Shahvazi et al. [243] widmen sich dem Einfluss einer Vitamin-D-Supplementierung auf das Gesamtüberleben. Es zeigt sich ein uneinheitliches Bild unter den drei eingeschlossenen RCT's (je dieselben, ebenso bei Petrou et al. [216], hier wird jedoch aufgrund der Heterogenität der Einzelstudien auf eine Metaanalyse verzichtet). Die Risikoschätzer liegen bei $RR=1,07$ (95% CI 0,93-1,23) [41], beziehungsweise $RR=1,05$ (95 % CI 0,81–1,36) [243]. Anzumerken ist hier, dass zwei der eingeschlossenen Studien erfolversprechende Phase II-Studien waren, in denen die Supplementierung die Überlebenszeit verlängerte. Die daraufhin gestartete Phase III-Studie musste jedoch wegen erhöhter Mortalität abgebrochen werden [41]. Shahvazi et al. geben zu bedenken, dass bei Herausnahme der Studie von Beer et al. [25] aus der Metaanalyse das Ergebnis der Metaanalyse (mit dann noch zwei Studien [18, 238]) signifikant auf eine Erhöhung der Mortalität um 19 Prozent bei Vitamin-D-Supplementierung hinweist ($RR=1,19$ 95% CI 1,03-1,38) und das ohne Hinweis auf Heterogenität. Eine Vitamin-D-Supplementierung

erscheint demnach für Patienten mit Prostatakarzinom nicht nur nicht hilfreich, sondern erhöht möglicherweise sogar das Mortalitätsrisiko [243].

Bewertung Publication Bias, Heterogenität und AMSTAR 2-Wertung der Studien zur Prostatakarzinommortalität

In zwei Metaanalysen [243, 256] wurde auf Publication Bias geprüft (durch Egger's Test oder Funnel-Plot). Bei keiner der beiden Studien ergab sich ein Anhaltspunkt für Publication Bias. Buttiglierio et al. verzichteten aufgrund der geringen Studienzahl auf eine entsprechende Prüfung [41].

Die ausgewerteten Metaanalysen zeigen deutliche Heterogenität (vgl. Tab. 13 und Tab. 14). Petrou et al. verzichteten aufgrund der Heterogenität von vornherein auf die Durchführung einer Metaanalyse [216].

Einschränkend ist zu den aufgeführten Studien zu sagen, dass diese in der Prüfung der Studienqualität mit Hilfe des AMSTAR 2-Tools mit einer Ausnahme [243], die als „High“ bewertet wurde, alle als „Low“ [216, 256] oder gar „Critically Low“ [41, 162, 268] eingestuft werden.

4.3 Pankreaskarzinom

4.3.1 Vitamin D und Pankreaskarzinomrisiko

Tab. 15: Rechercheergebnis Vitamin-D-Level und Pankreaskarzinomrisiko (eig. Darstellung)

Erstautor (Jahr)	Studientyp	n inkludierte Studien (erfasster Zeitraum)	Studienpopulation	Exposition(en)	Outcome(s)	Effektschätzung(en)	Heterogenität	AMSTAR 2	LoE	Fazit
Liu (2013) [170]	syst. Review mit Metaanalyse	6 Studien 1 Koh., 5 F-K (inc. 5 NCC) (Zeitraum bis 2012)	Fälle: n=227 (Koh., aus n=47 214) n=1 436 (F-K; Kontr.: n=2 222)	25(OH)D-Level	Pankreaskarzinom- Risiko	höchstes vs. niedrigstes 25(OH)D-Level: OR=0,98 (95% CI 0,85-1,14, P=0,288) ⇒ kein sig. Zusammenhang zwi- schen 25(OH)D-Level und Pan- kreaskarzinomrisiko	P=34,2% (P=0,173)	Moderate	3a	Inkludierte Metaanalysen zeigen keine Assoziation von Vitamin-D-Status und Pankreaskarzinomrisiko. Die Studienqualität (Kohorten-/ Fall-Kontroll-Studien, keine Interventionsstudien) erlaubt keine beweisende Aussage zu möglicher Kausalität (Evidenzlevel 3a, Empfehlungsgrad B).
Zhang (2017) [307]	syst. Review mit Metaanalyse	5 Studien 2 Koh. 3 F-K (inc. 3 NCC) (Zeitraum: 2010-2016)	gesamt: n=17 385	25(OH)D-Level	Pankreaskarzinom- Risiko	höchstes vs. niedrigstes 25(OH)D-Level: RR=1,02 (95% CI 0,66-1,57) ⇒ kein sig. Zusammenhang zwi- schen 25(OH)D-Level und Pan- kreaskarzinomrisiko	P=68,9% (P=0,012)	Moderate	3a	

Tab. 16: Rechercheergebnis Vitamin-D-Aufnahme und Pankreaskarzinomrisiko (eig. Darstellung)

Erstautor (Jahr)	Studientyp	n inkludierte Studien (erfasster Zeitraum)	Studienpopulation	Exposition(en)	Outcome(s)	Effektschätzung(en)	Heterogenität	AMSTAR 2	LoE	Fazit
Liu (2013) [170]	sys. Review mit Metaanalyse	2 Studien 1 Koh., 1 F-K (Zeitraum bis 2012)	Fälle: n=166 (Koh., aus n=50 758) n=148 (F-K; Kontr.: n=612)	Vitamin-D-Aufnahme (Nahrung)	Pankreaskarzinomrisiko	Vitamin-D-Aufnahme: OR=1,05 (95% CI 0,84-1,32) ⇒ kein Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Nahrungsaufnahme und Pankreaskarzinomrisiko	P=0,0% (P=0,752)	Moderate	3a	Inkludierte Metaanalysen zeigen keine Assoziation von Vitamin-D-Aufnahme und Pankreaskarzinomrisiko. Die Studienqualität (Kohorten-/ Fall-Kontroll-Studien, keine Interventionsstudien) erlaubt keine beweisende Aussage zu möglicher Kausalität (Evidenzlevel 3a, Empfehlungsgrad B).
Liu (2018) [173]	sys. Review mit Metaanalyse	3 prospektive Studien (zu Vitamin D) 2 Koh., 1 NCC 5 retrospektive Studien (zu Vitamin D) 5 F-K	Fälle: n=881 Fälle: n=1 364 (F-K; Kontr.: n=5 487)	Vitamin-D-Aufnahme	Pankreaskarzinomrisiko	<i>höchste vs. niedrigste Vit. D-Aufnahme:</i> <i>prospektive Studien:</i> RR=0,74 (95% CI 0,52-1,06) <i>retrospektive Studien:</i> RR=1,21 (95% CI 0,97-1,51) ⇒ kein Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Aufnahme und Pankreaskarzinomrisiko <i>je 10µg/d Zunahme:</i> <i>prospektive Studien:</i> RR=0,75 (95% CI 0,60-0,93) <i>retrospektive Studien:</i> RR=1,39 (95% CI 0,97-1,99) ⇒ in prospekt. Studien sig. Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Aufnahme von 10 µg/d und Pankreaskarzinomrisiko (nicht jedoch in retrosp.)	P=55% P=0%	Low	3a 3a	
Zhang (2017) [307]	sys. Review mit Metaanalyse	2 Studien 1 Koh., 1 F-K (inc. 1 NCC) (Zeitraum: 2010-2016)	Fälle: n.a. Studienpopulation gesamt: n=874-170	Vitamin-D-Aufnahme daraus Subgruppenanalyse: Vitamin-D-Aufnahme (Nahrung)	Pankreaskarzinomrisiko	Vitamin-D-Aufnahme: RR=1,11 (95% CI 0,67-1,86) ⇒ kein Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Aufnahme und Pankreaskarzinomrisiko Vitamin-D-Nahrungsaufnahme (Subgruppenanalyse): RR=1,16 (95% CI 0,85-1,59) ⇒ kein sig. Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Nahrungsaufnahme und Pankreaskarzinomrisiko	P=68,7% (P=0,074)	Moderate	3a 3a	

Pankreaskarzinomrisiko und Vitamin-D-Level

Den Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Pankreaskarzinomrisiko untersuchten zwei Übersichtsarbeiten [170, 307]. Beide Arbeiten zeigen keinen Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und der Pankreaskarzinominzidenz (vgl. Tab. 15).

Liu et al. [170] nahmen sechs Studien zum Zusammenhang zwischen Pankreaskarzinomrisiko und 25(OH)D-Level in eine Subgruppenanalyse ihrer Metaanalyse auf. Die Gegenüberstellung der Gruppen mit den höchsten 25(OH)D-Leveln mit den niedrigsten 25(OH)D-Leveln ergab eine gepoolte OR von 0,98 (95% CI 0,85-1,14). Ebenfalls keinen Zusammenhang erbrachte die Metaanalyse von Zhang et al. [307] mit der Auswertung von fünf Studien zum Zusammenhang zwischen 25(OH)D Level und Pankreaskarzinom-Risiko (RR=1,02; 95% CI=0,66–1,57).

Pankreaskarzinomrisiko und Vitamin-D-Aufnahme

Die in Tab. 16 aufgeführten Ergebnisse zeigen uneinheitliche Befunde zur Vitamin-D-Aufnahme. Die Analyse des Zusammenhangs zwischen Vitamin-D-Aufnahme (gesamt) und Pankreaskarzinomrisiko in zwei Übersichtsarbeiten [173, 307] ergibt in beiden Fällen keine statistisch signifikanten Zusammenhänge. Eine kleine Metaanalyse [307] mit zwei inkludierten Studien (eine Kohortenstudie und eine Fall-Kontroll-Studie) zeigt keinen Zusammenhang zwischen niedrigem 25(OH)-D-Level und erhöhter Pankreaskarzinominzidenz (RR=1,11; 95% CI 0,67–1,86) und große Heterogenität ($P=69$ Prozent). Die ein Jahr jüngere Metaanalyse von Liu et al. [173] fasst die Wirkungen verschiedener Vitamine hinsichtlich des Pankreaskarzinomrisikos zusammen. Die eingeschlossenen acht Einzelstudien wurden von den Autoren mit Hilfe der Newcastle-Ottawa Skala als „hochwertig“ eingeschätzt, das Ergebnis nach prospektiven (3 Studien) und retrospektiven Studien (5 Studien) unterteilt dargestellt. Für die prospektiven Studien ergab sich eine nicht signifikante Tendenz zu einer Risikoreduktion (RR=0,74; 95% CI 0,52–1,06) bei deutlicher Heterogenität ($P=59\%$). Für die fünf retrospektiven Studien ergab sich ein gepooltes relatives Risiko von 1,21 (95% CI 0,97–1,51) ohne Heterogenität.

Eine ebenfalls von Liu et al. [173] durchgeführte Dosis-Wirkungs-Analyse ergab dagegen eine „dramatische“ [173] Risikoreduktion um 25 % für die prospektiven Studien für die Aufnahme von 10 µg Vitamin D je Tag (95% CI 0,60–0,93). In den retrospektiven Studien ließ sich dieser Befund allerdings nicht zeigen, hier ergab sich ein gepooltes relatives Risiko von 1,39 (95% CI 0,97-1,99).

Die beiden Metanalysen von Liu et al. [170] und Zhang et al. [307] analysierten den Zusammenhang zwischen der Vitamin-D-Aufnahme über die Nahrung und dem Pankreaskarzinomrisiko. Beide Übersichtsarbeiten umfassen jedoch nur zwei Einzelstudien und zeigen keinen Zusammenhang (OR=1,05 (95% CI 0,84-1,32) [170] beziehungsweise RR=1,16 (95% CI 0,85-1,59) [307]).

Bewertung Publication Bias, Heterogenität und AMSTAR 2-Wertung der Studien zum Pankreaskarzinomrisiko

Für zwei der aufgeführten Metaanalysen räumen die Autoren die Möglichkeit eines Publication Bias ein [170, 173]. In der Metaanalyse von Zhang et al. gaben Begg's und Egger's Test keinen Hinweis auf einen Publication Bias [307].

Für die Interpretation der Ergebnisse der Studien zu Vitamin D und Pankreaskarzinomrisiko ist einschränkend auf eine zumeist moderate bis hohe Heterogenität zu verweisen (vgl. Tab. 15 und Tab. 16).

Zwei der aufgeführten Studien wurden bei der Prüfung der Studienqualität mit Hilfe des AMSTAR 2-Tools als „Moderate“ eingestuft [170, 307], die dritte und jüngste Studie dagegen als „Low“ [173].

4.3.2 Vitamin D und Pankreaskarzinommortalität

Tab. 17: Rechercheergebnis Vitamin-D-Level und Pankreaskarzinommortalität (eig. Darstellung)

Erstautor (Jahr)	Studientyp	n inkludierte Studien (erfasster Zeitraum)	Studienpopulation	Exposition(en)	Outcome(s)	Effektschätzung(en)	Heterogenität	AMSTAR 2	LoE	Fazit
Zhang (2017) [307]	sys. Review mit Metaanalyse	5 Studien 5 Koh. (Zeitraum: 2010-2016)	Fälle: n=1 613	25(OH)D-Level	Pankreaskarzinom- mortalität	höchstes vs. niedrigstes 25(OH)D-Level: HR=0,81 (95% CI 0,68-0,96) ⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Pankreaskarzinommortalität	$I^2=43,0\%$ ($P=0,135$)	Moderate	2a	Inkludierte Metaanalyse zeigt signifikante inverse Assoziation von Vitamin-D-Status und Pankreaskarzinommortalität. Studienqualität (Kohortenstudie, keine Interventionsstudie) erlaubt keine beweisende Aussage zu möglicher Kausalität (Evidenzlevel 2a, Empfehlungsgrad B).

Pankreaskarzinommortalität und Vitamin-D-Level

Einzig Zhang et al. [307] betrachten den Einfluss von Vitamin D auf die Pankreaskarzinommortalität. Hier zeigt die Metaanalyse von fünf Kohortenstudien einen inversen Zusammenhang zwischen Mortalität und 25(OH)D-Level (HR=0,81, 95% CI 0,68–0,96) ohne signifikante Heterogenität.

Eine Subgruppenanalyse mit Fokus auf fortgeschrittene Pankreaskarzinome konnte keine statistische Signifikanz erreichen (HR=0,76, 95% CI=0,55–1,04, $P=51,4\%$). Zum progressionsfreien Überleben konnte eine Subgruppenanalyse (mit zwei Studien) keinen Zusammenhang mit dem 25(OH)D-Level zeigen (HR=1,06, 95% CI 0,84–1,33, $P=12,9\%$).

Bewertung Publication Bias, Heterogenität und AMSTAR 2-Wertung der Studien zur Pankreaskarzinommortalität

In der Metaanalyse von Zhang et al. gaben Begg's und Egger's Test keinen Hinweis auf einen Publication Bias. Ebenso zeigte sich keine signifikante Heterogenität in der aufgeführten Metaanalyse [307].

Die Metaanalyse von Zhang et al. [307] wurde mithilfe des AMSTAR 2-Tools als „moderate“ bewertet.

Tab. 18: Rechercheergebnis Vitamin-D-Level und Darmkrebsrisiko (Forts. 1) (eig. Darstellung)

Erstautor (Jahr)	Studientyp	n inkludierte Studien (erfasster Zeitraum)	Studienpopulation	Exposition(en)	Outcome(s)	Effektschätzung(en)	Heterogenität	AMSTAR 2	LoE	Fazit
Ma (2011) [175]	sys. Review mit Metaanalyse	9 Studien 9 F-K (inc. 9 NCC) n.a.	Fälle n=2.767 (F-K; Kontr.: n= 948) n.a.	25(OH)D-Level	Darmkrebsrisiko	höchstes vs. niedrigstes 25(OH)D-Level: RR=0,67 (95% CI 0,54–0,80) ⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Darmkrebsrisiko je 10ng/ml Zunahme: RR=0,74 (95% CI 0,63–0,89), nicht-linear ⇒ sig. Zusammenhang zwischen Steigerung 25(OH)D-Level um 10 ng/ml und Darmkrebsrisiko	$I^2=0,0\%$ (P=0,934†) † in Publikation wird auch der P-Wert von 0,962 genannt n.a.	Critically Low	3a n. mögl. ⁸	(s. Tab. 18 Teil 1, S. 52)
Touvier (2011) [269]	sys. Review mit Metaanalyse	6 Studien 6 F-K (inc. 5 NCC) (Zeitraum: bis 2010)	Fälle n=2.318 (F-K)	25(OH)D-Level	Darmkrebsrisiko	höchstes vs. niedrigstes 25(OH)D-Level: RR=0,66 (95% CI 0,52–0,84) ⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Darmkrebsrisiko je 100 IU/l Zunahme: RR=0,96 (95% CI 0,94–0,97) ⇒ sig. Zusammenhang zwischen Steigerung 25(OH)D-Level um 100 IU/l und Darmkrebsrisiko	$I^2=0,0\%$; P=0,74 $I^2=0,0\%$; P=0,81	Critically Low	3a 3a	

⁸ Einschätzung LoE nicht möglich, da zugrundeliegende Einzelstudien nicht genannt

Tab. 19: Rechercheergebnis Vitamin-D-Aufnahme und Darmkrebsrisiko (eig. Darstellung)

Erstautor (Jahr)	Studientyp	n inkludierte Studien (erfasster Zeitraum)	Studienpopulation	Exposition(en)	Outcome(s)	Effektschätzung(en)	Heterogenität	AMSTAR 2	LoE	Fazit
Heine-Bröring (2015) [117]	syst. Review mit Metaanalyse	5 Studien 5 Koh.	Fälle: n=3 147 (Koh., aus n=362 610)	Vitamin-D-Aufnahme (Supplementierung)	Darmkrebsrisiko	"use - no use": RR=0,92 (95% CI 0,78-1,09) ⇒ kein Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Supplementierung und Darmkrebsrisiko	I ² =53,9%, p=0,07	Low	3a	Drei von fünf Inkludierten Metaanalysen zeigen signifikante inverse Zusammenhänge zwischen Vitamin-D-Aufnahme und Darmkrebsrisiko, zwei zeigen uneinheitliche Ergebnisse. Die Studienqualität (Kohorten-/ Fall-Kontroll-Studien, keine Interventionsstudien) erlaubt keine beweisende Aussage zu möglicher Kausalität (Evidenzlevel 2a/3a, Empfehlungsgrad B).
			Fälle: n=2 777 (Koh., aus n=311 138)			höchste vs. niedrigste Vit. D Aufnahme: RR=0,87 (95% CI 0,62-1,22) ⇒ kein Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Supplementierung und Darmkrebsrisiko	I ² =67,1%, p=0,03		3a	
			Fälle: n=2 554 (Koh., aus n=274 162)			je 100 mg/d Aufnahme: RR=0,96 (95% CI 0,94-0,99) ⇒ sig. Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Supplementierung von 100 mg/d und Darmkrebsrisiko	„no heterogeneity“		3a	
Huang (2020) [131]	syst. Review mit Metaanalyse	34 Studien 10 Koh. 15 F-K (inc. 1 NCC) 8 Studien n.a. 16 Studien 8 Koh. 6 F-K 16 Studien 3 RCT 7 Koh. 3 F-K (Zeitraum: bis 2019)	keine detaillierte Angabe: nur Nennung der Gesamtzahl von 854 795 Fällen (dies aber auch incl. der Studien zu kolorektalen Adenomen)	Vitamin-D-Aufnahme (gesamt)	Darmkrebsrisiko	höchste vs. niedrigste Kategorie: RR=0,81 (95% CI 0,74-0,89) ⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Aufnahme und Darmkrebsrisiko	I ² =17,1%, p=0,258	Critically Low	3a	n. mögl. ⁹
				Vitamin-D-Aufnahme (Nahrung)		je 200 IU/d Zunahme: RR=0,95 (95% CI 0,92-0,98) ⇒ sig. Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Aufnahme von 200 IU/d und Darmkrebsrisiko	n.a.		3a	
				Vitamin-D-Aufnahme (Supplementierung)		höchste vs. niedrigste Kategorie: RR=0,88 (95% CI 0,81-0,95) ⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Nahrungsaufnahme und Darmkrebsrisiko	I ² =44,9%, p=0,003		3a	
						höchste vs. niedrigste Kategorie: RR=0,87 (95% CI 0,77-0,99) ⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Supplementierung und Darmkrebsrisiko	I ² =38,9%, p=0,056		3a	

⁹ Einschätzung LoE nicht möglich, da zugrundeliegende Einzelstudien nicht genannt

Tab. 19: Rechercheergebnis Vitamin-D-Aufnahme und Darmkrebsrisiko (Forts. 1) (eig. Darstellung)

Erstautor (Jahr)	Studientyp	n inkludierte Studien (erfasster Zeitraum)	Studienpopulation	Exposition(en)	Outcome(s)	Effektschätzung(en)	Heterogenität	AMSTAR 2	LoE	Fazit
Liu (2015) [171]	sys. Review mit Metaanalyse	14 Studien 14 Koh. (Zeitraum: bis 2014)	Fälle: n=18 564 (Koh., aus n=870 330)	Vitamin-D-Aufnahme (Supplementierung)	Darmkrebsrisiko	<i>höchste vs. niedrigste Vit. D Aufnahme:</i> RR=0,87 (95% CI 0,77–0,99) ⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Supplementierung und Darmkrebsrisiko	$I^2=41,2\%$ ($p=0,039$)	Critically Low	2a	(s. Tab. 19 Teil 1, S. 54)
Ma (2011) [175]	sys. Review mit Metaanalyse	9 Studien 6 Koh. 2 F-K (inc. 1 NCC) (Zeitraum: bis 2010)	Fälle: n=6 466	Vitamin-D-Aufnahme (gesamt)	Darmkrebsrisiko	<i>höchste vs. niedrigste Vit. D Aufnahme:</i> RR=0,88 (95% CI 0,80–0,96) ⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Aufnahme und Darmkrebsrisiko	$I^2=26,6\%$ ($P=0,191$)	Critically Low	3a	
Touvier (2011) [269]	sys. Review mit Metaanalyse	6 Studien 6 Koh.	Fälle: n=4 105 (Koh.)	Vitamin-D-Aufnahme (gesamt)	Darmkrebsrisiko	<i>höchste vs. niedrigste Aufnahme:</i> RR=0,84 (95% CI 0,72–0,97) ⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Gesamtaufnahme und Darmkrebsrisiko	$I^2=23,6\%$; $P=0,26$	Critically Low	2a	
			Fälle: n=3 729 (Koh.)			<i>je 100IU/d Zunahme:</i> RR=0,98 (95% CI 0,95–1,01) ⇒ kein sig. Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Gesamtaufnahme und Darmkrebsrisiko	$I^2=61,7\%$; $P=0,034$		2a	
			Fälle: n=7 022 (Koh.) n=1 248 (F-K; Kontr.: n=1 248)	Vitamin-D-Aufnahme (Nahrung)		<i>höchste vs. niedrigste Aufnahme:</i> RR=0,92 (95% CI 0,82–1,04) ⇒ kein sig. Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Nahrungsaufnahme und Darmkrebsrisiko	$I^2=49,6\%$; $P=0,03$		3a	
		10 Studien 9 Koh. 1 F-K (inc. 1 NCC)	Fälle: n=6 061 (Koh.) n=1 248 (F-K; Kontr.: n=1 248)			<i>je 100IU/d Zunahme:</i> RR=0,95 (95% CI 0,93–0,98) ⇒ sig. Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Nahrungsaufnahme von 100 IU/d und Darmkrebsrisiko	$I^2=11\%$; $P=0,34$		3a	
		6 Studien 6 Koh. (Zeitraum: bis 2010)	Fälle: n=3 291 (Koh.)	Vitamin-D-Aufnahme (Supplementierung)		<i>höchste vs. niedrigste Aufnahme:</i> RR=0,94 (95% CI 0,79–1,11) ⇒ kein sig. Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Supplementierung und Darmkrebsrisiko	$I^2=42,9\%$; $P=0,14$		2a	

Darmkrebsrisiko und Vitamin-D-Level

Positive Befunde zeigen die betrachteten Übersichtsarbeiten zum Zusammenhang von Vitamin-D-Level und Darmkrebsrisiko (vgl. Tab. 18). Einen deutlich inversen Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Darmkrebsrisiko zeigt eine der aktuellsten der eingeschlossenen Metaanalysen [131]. Hier zeigt sich eine signifikante Risikoreduktion um 32 Prozent beim Vergleich der höchsten gegenüber den niedrigsten 25(OH)D-Werten (RR=0,68; 95% CI 0,60-0,78). Diese Größenordnung bestätigt ältere Daten von Ekmekcioglu et al. [78] und Ma et al. [175].

Die Dosis-Wirkungs-Analysen der betrachteten Übersichtsarbeiten zeigen Hinweise auf positive Einflüsse höherer 25(OH)D-Level. Unterschiede bestehen in der Form des Zusammenhangs und bei den betrachteten Dosierungen. Ekmekcioglu et al. [78] zeigen bis zu einem 25(OH)D-Level von 55 mg/ml einen deutlich inversen Zusammenhang. Ab diesem Wert nimmt das relative Risiko wieder zu, was auf einen U-förmigen Zusammenhang hinweist. Die ältere Studie von Touvier et al. [269] zeigt einen linearen Zusammenhang, lässt aber die Möglichkeit offen, dass die Risikoreduktion bei höheren Konzentrationen als 24 ng/l weniger stark ausfällt und gibt zudem an, dass für hohe 25(OH)D Konzentrationen nur wenige Daten vorlägen. Dieser Punkt wird auch von Ekmekcioglu et al. in der Diskussion vorgebracht: „Only a small number of studies [...] were available that included 25(OH)D levels exceeding 40 to 50 ng/mL (100 to 125 nmol/l). Hence the small increase of the RR [...] at higher levels is only weakly supported by evidence“ [78]. Das Modell von Ma et al. [175] stellt nur einen Dosis-Wirkungs-Zusammenhang bis 30 ng/ml dar, bestätigt aber bis zu diesem Wert einen inversen, nicht-linearen Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und dem Risiko für kolorektale Karzinome. Ekmekcioglu et al. sehen sich bezüglich des Risikos für kolorektale Karzinome in Ihrer Diskussion im Einklang mit den Befunden weiterer Dosis-Wirkungs-Analysen [60, 93, 104, 106, 175, 269] und setzen optimalen 25(OH)D-Level bei mehr als 30 ng/l (75 nmol/l) an [78].

Darmkrebsrisiko und Vitamin-D-Aufnahme

Der Einfluss der Vitamin-D-Aufnahme auf das Darmkrebsrisiko wurde von Huang et al. [131] untersucht. Hier wurden für die Gesamt-Vitamin-D-Aufnahme (höchste vs. niedrigste) wie auch für separate Auswertungen zu Nahrung und Supplementierung signifikante protektive Zusammenhänge ermittelt (vgl. Tab. 19). Die älteren Metaanalysen von Liu et al. (RR=0,87; 95% CI 0,77–0,99) [171] und Ma et al. (RR=0,88; 95% CI 0,80–0,96) [175] zeigen ebenfalls signifikante inverse Zusammenhänge (ebenfalls für die höchste gegenüber der niedrigsten Kategorie). Die Subgruppenanalyse von Ma et al. differenzierte nach Tumorart zeigt signifikante inverse Assoziationen zwischen einer hohen Vitamin-D-Aufnahme und der Inzidenz von proximalen wie distalen Kolonkarzinomen (RR=0,62; 95% CI 0,42-0,83 bzw. RR=0,69; 95% CI 0,49-0,90) [175].

Huang et al. [131] berechnen eine Dosis-Wirkungs-Relation für Vitamin-D-Aufnahme und Darmkrebsrisiko. Sie zeigen, dass sich je 200 IU Vitamin D/Tag das Risiko um 5 Prozent verringert (95% CI 0,92-0,98). Dieses Ergebnis ergibt ein positiveres Bild als die ältere Dosis-Wirkungs-Analyse von Touvier et al. [269]. Hier ergab sich für die Gesamt-Vitamin-D-Aufnahme ein nicht signifikantes Ergebnis (RR=0,98; 95% CI 0,95-1,01 je 100 IU/Tag [269]).

Unklare Befunde zeigen die Übersichtsarbeiten zum Zusammenhang von Vitamin-D-Nahrungsaufnahme und Darmkrebsrisiko. Der Vergleich der höchsten mit der niedrigsten Aufnahme zeigt bei Touvier et al. kein signifikantes Ergebnis (RR=0,92; 95% CI 0,82-1,04) [269], in der neueren Metaanalyse (2020) von Huang et al. dagegen schon (RR=0,88; 95% CI 0,81-0,95) [131].

Dosis-Wirkungs-Analysen zeigen aber protektive Zusammenhänge für eine steigende Vitamin-D-Aufnahme: je 100 IU/d Zunahme sinkt das Risiko um 5 Prozent (95% CI 0,93-0,98) [269] beziehungsweise je 100 mg/Tag¹⁰ um 4 Prozent (95% CI 0,94-0,99) [117].

Verbessert zeigt sich die Evidenz zum Zusammenhang von Vitamin-D-Supplementierung und Darmkrebsrisiko über den Beobachtungszeitraum. Der Vergleich der höchsten mit der niedrigsten Aufnahme zeigt in zwei älteren Studien mit nur wenigen Einzelstudien (Touvier et al. [269] beziehungsweise Heine-Bröring et al. [117] mit 5 beziehungsweise 4 Einzelstudien) keinen Zusammenhang (RR=0,94; 95% CI 0,79-1,11 [269] bzw. RR=0,87; 95% CI 0,62-1,22 [117]). Neuere und umfassendere Metaanalysen von Liu et al. ([171], 17 Einzelstudien) und Huang et al. ([131], 16 Einzelstudien) zeigen dagegen Zusammenhänge (RR=0,87; 95% CI 0,77–0,99 [131, 171]).

Es liegt nur eine, auf drei Studien beruhende, Dosis-Wirkungs-Analyse für Vitamin-D-Supplementierung und das Darmkrebsrisiko vor, hier zeigt sich je 100 mg/Tag Aufnahme ein inverser Zusammenhang (RR=0,96; 95% CI 0,94-0,99) [117].

Bewertung Publication Bias, Heterogenität und AMSTAR 2-Wertung der Studien zum Darmkrebsrisiko

Sofern in den Studien in Tab. 18 und Tab. 19 auf Publication Bias geprüft wurde, gab es keine Anhaltspunkte für das Vorliegen dieses Fehlers [131, 171, 175, 269].

Die Untersuchungen zum Einfluss des 25(OH)D-Levels auf das Darmkrebsrisiko zeigen zu meist keine Heterogenität. Im Hinblick auf die Vitamin-D-Aufnahme ist bei der Interpretation der in Tab. 19 dargestellten Ergebnisse zu beachten, dass moderate bis hohe Heterogenität vorliegt.

¹⁰ unklare Bezeichnung der Einheit: im Text steht „mg“, also Milligramm, es müsste nach üblichen Standards aber µg (Mikrogramm) sein.

Einschränkend ist zu den aufgeführten Studien zu sagen, dass diese in der Prüfung der Studienqualität mit Hilfe des AMSTAR 2-Tools alle als „Low“ [78, 117] oder gar „Critically Low“ [131, 171, 175, 269] eingestuft wurden.

4.4.2 Vitamin D und Mortalität/ Überleben bei Darmkrebs

Tab. 20: Rechercheergebnis Vitamin-D-Level und Darmkrebsmortalität/ -überleben (eig. Darstellung)

Erstautor (Jahr)	Studientyp	n inkludierte Studien (erfasster Zeitraum)	Studienpopulation	Exposition(en)	Outcome(s)	Effektschätzung(en)	Heterogenität	AMSTAR 2	LoE	Fazit
Buttigliero (2011) [41]	syst. Review ohne Metaanalyse	2 Studien 2 Koh. (Zeitraum: bis 2010)	Fälle: n=54 Todesfälle: n=276	25(OH)D-Level	Gesamtüberleben CRC-Patienten	n.a. (keine Metaanalyse) ⇒ beide Studien zeigen inversen Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Gesamtüberleben Darmkrebspatienten	n.a. (keine Metaanalyse)	Critically Low	2a	Inkludierte Metaanalysen zeigen einheitlich signifikante inverse Zusammenhänge zwischen 25(OH)D-Level und Mortalitätsrisiko bzw. Verbesserung der Prognose bei Darmkrebs (zudem ein Review mit dieser Tendenz). Die Studienqualität (Kohortenstudien, keine Interventionsstudien) erlaubt keine beweisende Aussage zu möglicher Kausalität (Evidenzlevel 2a, Empfehlungsgrad B).
						25(OH)D-Level	Gesamt mortalität CRC-Patienten			
Li (2014) [162]	syst. Review mit Metaanalyse	5 Studien 5 Koh. (Zeitraum: bis 2019)	Fälle: n=2 330	25(OH)D-Level	Gesamtüberleben CRC-Patienten	höchstes vs. niedrigstes Quartil: HR=0,55 (95% CI 0,33-0,91; P=0,02) ⇒ sig. Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Gesamtüberleben höchstes vs. niedrigstes Quartil: HR=0,65 (95% CI 0,47-0,88; P=0,005) ⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Gesamtmortalität	P=89% (I ² =0,25; χ ² =35,87; P<0,00001)	Critically Low	2a	
						25(OH)D-Level	Gesamt mortalität CRC-Patienten			
Maalmi (2018) [177]	syst. Review mit Metaanalyse	11 Studien 11 Koh. (Zeitraum: bis 2013)	Fälle: n=18 564 Todesfälle gesamt: n=3 072	25(OH)D-Level	Gesamt mortalität CRC-Patienten	höchstes vs. niedrigstes Quartil: HR=0,65 (95% CI 0,47-0,88; P=0,005) ⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Gesamtmortalität	P=6% (I ² =0,01; χ ² =2,12; P=0,35)	Critically Low	2a	
						25(OH)D-Level	Gesamt mortalität CRC-Patienten			

(Fortf. folg. Seite)

Tab. 20: Rechercheergebnis Vitamin-D-Level und Darmkrebsmortalität/ -überleben (Forts. 1) (eig. Darstellung)

Erstautor (Jahr)	Studientyp	n inkludierte Studien (erfasster Zeitraum)	Studienpopulation	Exposition(en)	Outcome(s)	Effektschätzung(en)	Heterogenität	AMSTAR 2	LoE	Fazit
<i>Forts.: Maalimi (2018)</i>										(s. Tab. 20 Teil 1, S. 59)
Mohr (2015) [193]	syst. Review mit Metaanalyse	(Zeitraum: bis 2016) <i>Annl.: incl. der Studien von Maalimi et al. (2014) [176]</i> 4 Studien 4 Koh.	Fälle: n=2 575 Todesfälle: n=809	25(OH)D-Level	Gesamt mortalität CRC-Patienten	zu Dosis-Wirkung keine quantitative Analyse: "Dose-response graphs suggested an improvement in overall and CRC-specific survival with 25(OH)D concentrations above 25–50 nmol/L for most studies." höchste vs. niedrigste 25(OH)D-Kategorie: HR† =0,63 (95% CI 0,5-0,8; p<0,0001) ⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Gesamtmortalität zu Dosis-W. lineares Modell: R ² =0,65 (p<0,0001): "Dose-response curves showed lower hazard ratios for mortality with higher serum 25(OH)D through at least 40 ng/ml" † unklare Angabe in Publikation: im Text HR, in Abb. 3 OR	X ² = 2,67 (p=0,5) ("homogeneity in all studies")	Critically Low	2a	
Pliz (2013) [218]	syst. Review ohne Metaanalyse	(Zeitraum: 1966-2014) 5 Studien 5 Koh.	Fälle: n=3 403 Todesfälle: n=1 374	25(OH)D-Level	Gesamt mortalität CRC-Patienten	n.a. (keine Metaanalyse) ⇒ inkludierte Studien zeigen inverse oder keine Zusammenhänge zwischen 25(OH)D-Level und Gesamtmortalität; kein Hinweis auf negative 25(OH)D-Wirkungen	n.a. (keine Metaanalyse)	Critically Low	2a	
Toriola (2014) [268]	syst. Review ohne Metaanalyse	(Zeitraum: bis 2012) 6 Studien 6 Koh. 5 Studien 5 Koh. (Zeitraum 2007-2013)	Fälle: n=3 347 Todesfälle: n=1 497 Fälle: n=2 832 Todesfälle: n=715	25(OH)D-Level	Gesamtüberleben CRC-Patienten CRC-spezifische Mortalität	n.a. (keine Metaanalyse) ⇒ vier der inkludierten Studien zeigen verbessertes Gesamtüberleben bei höheren 25(OH)D-Leveln ⇒ zwei der inkludierten Studien zeigen verbessertes darmkrebs-spezifisches Überleben bei höheren 25(OH)D-Leveln	n.a. (keine Metaanalyse)	Critically Low	2a 2a	

Tab. 20: Rechercheergebnis Vitamin-D-Level und Darmkrebsmortalität/ -überleben (Forts. 2) (eig. Darstellung)

Erstautor (Jahr)	Studientyp	n inkludierte Studien (erfasster Zeitraum)	Studienpopulation	Exposition(en)	Outcome(s)	Effektschätzung(en)	Heterogenität	AMSTAR 2	LoE	Fazit
Wu (2020) [296]	syst. Review mit Metaanalyse	18 Studien	Fälle: n=17 770 Todesfälle: n=4 859	25(OH)D-Level	Gesamtüberleben CRC-Patienten	höchste vs. niedrigste 25(OH)D-Kategorie: HR=0,64 (95% CI 0,55-0,72) ⇒ sig. Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Gesamtüberleben je 20nmol/l Zunahme: HR=0,93 (95% CI 0,90-0,95) ⇒ sig. Zusammenhang zwischen Zunahme 25(OH)D-Level um 20 nmol/l und Gesamtüberleben	$I^2=52,6\%$ ($p=0,0005$); Q=35,9 n.a.	Critically Low	2a	(s. Tab. 20 Teil 1, S. 59)
		10 Studien	Fälle: n=11 205 Todesfälle: n=2 622		CRC-spezifisches Überleben	höchste vs. niedrigste 25(OH)D-Kategorie: HR=0,65 (95% CI 0,56-0,73) ⇒ sig. Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und CRC-spezifischem Überleben je 20nmol/l Zunahme: HR=0,88 (95% CI 0,84-0,93) ⇒ sig. Zusammenhang zwischen Zunahme 25(OH)D-Level um 20 nmol/l und CRC-spezifischem Überleben	$I^2=0\%$ ($p=0,697$); Q=6,4 n.a.		2a	
Xu (2018) [298]	syst. Review mit Metaanalyse	(Zeitraum: bis 2020) 11 Studien 11 Koh.	Fälle: n=7 367	25(OH)D-Level	Gesamtüberleben CRC-Patienten	höchste vs. niedrigste 25(OH)D-Kategorie: HR=0,67 (95% CI 0,56-0,80; $p<0,00001$) ⇒ sig. Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Gesamtüberleben je 10ng/ml Zunahme: HR=0,20 (95% CI -0,01-0,42; $p=0,0662$) ⇒ sig. Zusammenhang zwischen Zunahme 25(OH)D-Level um 10 ng/ml und Gesamtüberleben	$I^2=70\%$ n.a.	Critically Low	2a	2a

(Forts. folg. Seite)

Tab. 20: Rechercheergebnis Vitamin-D-Level und Darmkrebsmortalität/ -überleben (Forts. 3) (eig. Darstellung)

Erstautor (Jahr)	Studientyp	n inkludierte Studien (erfasster Zeitraum)	Studienpopulation	Exposition(en)	Outcome(s)	Effektschätzung(en)	Heterogenität	AMSTAR 2	LoE	Fazit
Forts.: Xu (2018)	sys. Review mit Metaanalyse	5 Studien 5 Koh.	Fälle: n=4 216	25(OH)D-Level	CRC-spezifisches Überleben	höchste vs. niedrigste 25(OH)D-Kategorie: HR=0,73 (95% CI 0,55-0,97; p=0,03) ⇒ sig. Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und CRC-spezifischem Überleben	I ² =69%	Critically Low	2a	(s. Tab. 20 Teil 1, S. 59)
		2 Studien 2 Koh. (Zeitraum: 2000-2017)	Fälle: n=234		progressionsfreies Überleben	höchste vs. niedrigste 25(OH)D-Kategorie: HR=0,74 (95% CI 0,61-0,90; p=0,003) ⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und PFS	I ² =32%		2a	

Tab. 21: Rechercheergebnis Vitamin-D-Aufnahme und Darmkrebsmortalität/ -überleben (eig. Darstellung)

Erstautor (Jahr)	Studientyp	n inkludierte Studien (erfasster Zeitraum)	Studienpopulation	Exposition(en)	Outcome(s)	Effektschätzung(en)	Heterogenität	AMSTAR 2	LoE	Fazit
Vaughan-Shaw (2020) [279]	sys. Review mit Metaanalyse	5 Studien 5 RCT	Fälle: n=815	Vitamin-D-Aufnahme (Supplementierung)	versch. adverse CRC-Outcomes zusammengefasst (CRC spezifisches Überleben und pfs)	HR=0,70 (95% CI 0,48-0,93) ⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Supplementierung und adversen CRC-Outcomes	t=0,026; p=0,85% (p=0,98)	High	1a	Inkludierte Studie zeigt signifikante Assoziation von Vitamin-D-Aufnahme mit verbesserter Prognose (Ausnahme darmkrebspez. Mortalität). Studienqualität (Interventionsstudien) erlaubt Aussage zu Kausalität (Evidenzlevel 1a, Empfehlungsgrad A).
		3 Studien 3 RCT	Fälle: n=438		progressionsfreies Überleben (in allen Studien)	HR=0,67 (95% CI 0,40-0,94) ⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Supplementierung und PFS	„no evidence of heterogeneity in sub-group meta-analysis“		1a	
		2 Studien 2 RCT	Fälle: n=340		progressionsfreies Überleben (in RCT mit CRC-Patienten)	HR=0,65 (95% CI 0,36-0,94) ⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Supplementierung bei Patienten und PFS	„no evidence of heterogeneity in sub-group meta-analysis“		1a	
		2 Studien 2 RCT (Zeitraum: bis 2020)	Fälle: n=475		CRC-spezifische Mortalität (in populationsbezogenen Studien)	HR=0,76 (95% CI 0,39-1,13) ⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Supplementierung und CRC-spezifischer Mortalität	„no evidence of heterogeneity in sub-group meta-analysis“		1a	

Darmkrebsmortalität und Vitamin-D-Level

Tab. 20 zeigt zumeist signifikante Zusammenhänge zwischen hohen Vitamin-D-Leveln und der Prognose von Darmkrebspatienten (mit geringer Heterogenität). Keine der aufgeführten Übersichtsarbeiten weist auf ein erhöhtes Risiko durch hohe Vitamin-D-Spiegel hin, ein Befund der in einigen der Übersichtsarbeiten [131, 218, 296] auch für alle Einzelstudien herausgehoben wird.

Zwei aktuelle und umfassende Metaanalysen von Huang et al. [131] und Wu et al. [296] unterteilen die Betrachtung des Überlebens von Patienten mit kolorektalem Karzinom in allgemeines und erkrankungsspezifisches Überleben. Beide Studien zeigen signifikante inverse Zusammenhänge für beide Endpunkte. Für das Gesamtüberleben werden HR's von 0,69 (95% CI 0,61-0,78) [131] beziehungsweise 0,64 (95% CI 0,55-0,72) [296] angegeben. Für das erkrankungsspezifische Überleben werden mit HR's von 0,64 (95% CI 0,56-0,73) [131] beziehungsweise 0,65 (95% CI 0,56-0,73) [296] fast identische Werte berechnet. Diese Befunde bestätigen die Ergebnisse der älteren und kleineren Metaanalysen von Xu et al. [298], Maalmi et al. [177], Li et al. [162] und Mohr et al. [193]. Zusammenfassend kann für das Überleben von Darmkrebspatienten das Fazit eines der älteren Reviews bestätigt werden: „serum vit D level had a prognostic role [...] for colon cancer“ [41].

Dosis-Wirkungs-Analysen zeigen ebenfalls inverse Assoziationen und damit einen möglichen Beitrag höherer Vitamin-D-Konzentrationen zur Verbesserung der Prognose von Darmkrebspatienten. Lineare Regressionsmodelle kalkulieren eine um sieben Prozent reduzierte Gesamt mortalität (HR=0,93; 95% CI 0,90-0,95) beziehungsweise zwölf Prozent reduzierte erkrankungsspezifische Mortalität (HR=0,88; 95% CI 0,84-0,93) je 20 nmol/l Zunahme der 25(OH)D-Konzentration [296]. Die Dosis-Wirkungs-Analysen in den älteren Übersichtsarbeiten [177, 193, 298] zeigen keine statistisch signifikanten Zusammenhänge. Zum Teil fehlen diesen Analysen aber Daten jenseits von 40 nmol/l 25(OH)D [193]. Ein „upper limit“ für positive Wirkungen um 120 nmol/l 25(OH)D wie bei Maalmi et al. [176] wird in späteren Studien wie Xu et al. [298] nicht mehr diskutiert.

Darmkrebsmortalität und Vitamin-D-Aufnahme

Der Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Aufnahme und Darmkrebsmortalität wird nur von Vaughan-Shaw et al. [279] analysiert (vgl. Tab. 21). Der Fokus dieser Studie liegt auf der Supplementierung von Vitamin D. Es werden RCT's mit Patienten wie auch bevölkerungsweite Studien mit Endpunkten wie PFS oder DFS zusammengefasst. Für die fünf in die Metaanalyse eingeflossenen Studien mit insgesamt 815 Fällen zeigt sich ein inverser Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Supplementierung und Darmkrebsmortalität (HR=0,70; 95% CI 0,48-0,93). Auch die Subgruppenanalysen mit einer Aufteilung in RCT's mit Darmkrebspatienten und bevölkerungsweite Studien bestätigt die Gesamtbetrachtung. Für die RCT's mit Patienten eine

HR von 0,65 (95% CI 0,36-0,94) und im Rahmen der bevölkerungsweiten Studien eine HR von 0,76 (95% CI 0,39-1,13) [279]. Eine weitere Subgruppenanalyse zeigt einen inversen Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Supplementierung und PFS (HR=0,67; 95% CI 0,40-0,94) [279]. Alle Analysen weisen weder statistische Heterogenität noch einen Small-Study Bias auf, jedoch ist auf die geringe Studienzahl und die geringe Fallzahl hinzuweisen [279].

Bewertung Publication Bias, Heterogenität und AMSTAR 2-Wertung

Sofern in den Studien in Tab. 20 und Tab. 21 auf Publication Bias geprüft wurde, gab es keine Anhaltspunkte für das Vorliegen dieses Fehlers [131, 162, 177, 193, 279, 296, 298].

Signifikante, aber moderate, Heterogenität wird zur Gesamtsterblichkeit von Darmkrebspatienten ermittelt [177, 296, 298]. Geringer dagegen die Heterogenität bei der erkrankungsspezifischen Mortalität beziehungsweise dem erkrankungsspezifischen Überleben. Keine Heterogenität wird von der Betrachtung der Vitamin-D-Aufnahme berichtet. Zu beachten ist jedoch, dass Toriola et al. [268] mit Verweis auf zu große Heterogenität auf die Durchführung einer Metaanalyse verzichten.

Einschränkend ist zu den aufgeführten Studien zu sagen, dass diese in der Prüfung der Studienqualität mit Hilfe des AMSTAR 2-Tools alle als „Critically Low“ eingestuft wurden. Die einzige Studie in Tab. 21, Vaughan-Shaw et al. [279], wurde als hochwertig eingestuft.

4.5 Bronchialkarzinom

4.5.1 Vitamin D und Lungenkrebsrisiko

Tab. 22: Rechercheergebnis Vitamin-D-Level und Lungenkrebsrisiko (eig. Darstellung)

Erstautor (Jahr)	Studientyp	n inkludierte Studien (erfasster Zeitraum)	Studienpopulation	Exposition(en)	Outcome(s)	Effektschätzung(en)	Heterogenität	AMSTAR 2	LoE	Fazit
Chen (2015) [53]	syst. Review mit Metaanalyse	13 Studien 13 Koh.	Fälle: n=2 227 (Koh., aus n=120 402)	25(OH)D-Level	Bronchial-Ca.-Risiko	je 10nmol/l Zunahme: RR=0,96 (95% CI 0,94-0,99) [†] nichtlinearer Zusammenhang ($P_{\text{nonlinearity}}=0,02$), protektive Wirkung bis 90 nmol/l ⇒ sig. nichtlinearer inverser Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Lungenkrebsrisiko; Zusammenhang am größten um 53 nmol/l, protektiver Zusammenhang bei 90 nmol/l † im Abstract in der Publikation abweichend folgende Angaben: RR=0,95 (95% CI 0,91-0,99)	P=51,3% (P=0,02)	Moderate	2a	Inkludierte Metaanalysen zeigen signifikante inverse Zusammenhänge zwischen 25(OH)D-Level bzw. bei Erhöhung 25(OH)D-Level und Lungenkrebsrisiko (bis auf eine Ausnahme). Die Studienqualität (Kohorten-/ Fall-Kontroll-Studien, keine Interventionsstudien) erlaubt keine beweisende Aussage zu möglicher Kausalität (Evidenzlevel 3a, Empfehlungsgrad B).
Feng (2017) [85]	syst. Review mit Metaanalyse	(Zeitraum: 1966-2015) 9 Studien 7 Koh. 2 F-K	Fälle: n=1 418 (Koh., aus n=91 606) n=600 (F-K; Teiln.: n=29 333)	25(OH)D-Level	Bronchial-Ca.-Risiko	höchstes vs. niedrigstes 25(OH)D-Level: RR=0,84 (95% CI 0,74-0,95) ⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Lungenkrebsrisiko je 10nmol/l Zunahme: RR=0,92 (95% CI 0,87-0,96) ⇒ sig. Zusammenhang zwischen Steigerung 25(OH)D-Level um 10 nmol/l und Lungenkrebsrisiko	P=50,3%, P=0,028 n.a.	Critically Low	3a 3a	
Liu (2017) [172]	syst. Review mit Metaanalyse	(Zeitraum bis 2017) 8 Studien [†] 5 Koh. 3 F-K (inc. 1 NCC) † Angaben in dieser Zeile beziehen sich auf Figure 2A der Publikation	Fälle: n=990 (Koh., aus n=42 068) n=1 026 (F-K; Teiln.: n=30 204)	25(OH)D-Level	Bronchial-Ca.-Risiko	höchstes vs. niedrigstes 25(OH)D-Level: OR=0,93, (95% CI 0,87–1,00), p<0,05 ⇒ kein Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Lungenkrebsrisiko nach Sensitivitätsanalyse ohne [252], Abb. 2a im Text: höchstes vs. niedrigstes 25(OH)D-Level: OR=0,72 (95% CI 0,61–0,85), p<0,001 ⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Lungenkrebsrisiko	P=61,3% (P=0,008) P=25,5% (P=0,2255)	Low	3a 3a	

Tab. 22: Rechercheergebnis Vitamin-D-Level und Lungenkrebsrisiko (Forts. 1) (eig. Darstellung)

Erstautor (Jahr)	Studientyp	n inkludierte Studien (erfasster Zeitraum)	Studienpopulation	Exposition(en)	Outcome(s)	Effektschätzung(en)	Heterogenität	AMSTAR 2	LoE	Fazit
Wei (2018) [289]	sys. Review mit Metaanalyse	12 Studien 8 Koh. 4 F-K	Fälle: n=1 979 (Koh., aus n=132 461) n=2 064 (F-K; Kontr.: n=2 163) n.a.	25(OH)D-Level	Bronchial-Ca.-Risiko	<i>höchstes vs. niedrigstes 25(OH)D-Level:</i> RR=1,046 (95% CI 0,945-1,159) ⇒ kein Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Lungenkrebsrisiko <i>Dosis-Wirkungsanalyse:</i> keine signifikante Dosis-Wirkungsbeziehung	$I^2=37,9\%$ ($p=0,088$) <i>Anm.: im Text differierende Angaben. S.3 vs. Tab.2 / Fig.2A, hier Daten aus Tab.2 / Fig.2A</i>	Critically Low	3a n. mögl. ¹¹	(s. Tab. 22 Teil 1, S. 66)
Zhang (2015) [306]	sys. Review mit Metaanalyse	(Zeitraum: 2006-2017) 12 Studien 9 Koh. 3 F-K (inc. 3 NCC)	Fälle: n=3 673 (Koh., aus n=253 180) n=1 733 (NCC, aus n=35 598) Fälle: n=1 904 (Koh., aus n=131 601) n=500 (NCC, aus n=21 933)	Vitamin-D-Status (25(OH)D-Level + Aufnahme) 25(OH)D-Level	Bronchial-Ca.-Risiko <i>Anm.: Unklarheit. It. Einschlusskriterien auch Lungenkrebsmortalität, jedoch wird im Text nur von „risk“ gesprochen</i>	<i>höchstes vs. niedrigster Vitamin-D-Status:</i> RR=0,84 (95% CI=0,78-0,90, $p<0,001$) ⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Status und Lungenkrebsrisiko <i>höchstes vs. niedrigstes Quintil 25(OH)D:</i> RR=0,83 (95% CI=0,77-0,90, $p<0,01$) ⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Lungenkrebsrisiko	$I^2=0,0\%$ ($p=0,746$) $I^2=0,0\%$ ($p=0,580$)	Critically Low	3a 3a	

¹¹ Einschätzung LoE nicht möglich, da zugrundeliegende Einzelstudien nicht genannt

Lungenkrebsrisiko und Vitamin-D-Level

In den aufgeführten Übersichtsarbeiten nimmt die Studie von Zhang et al. [307] eine Sonderrolle ein (Tab. 22), da sie den Zusammenhang zwischen Lungenkrebsrisiko und Gesamt-Vitamin-D-Status (durch Zusammenfassung von Serum-Vitamin-D-Level und Vitamin-D-Aufnahme) ermittelt. Hier zeigt sich ein signifikanter inverser Zusammenhang zwischen gutem Vitamin-D-Status und Lungenkrebsrisiko (RR=0,84; 95% CI=0,78-0,90, ohne Heterogenität). Zum Zusammenhang zwischen Lungenkrebsrisiko und 25(OH)D-Level zeigen die ausgewerteten Reviews kein einheitliches Bild (Tab. 22). Die Ergebnisse von vier der fünf Metaanalysen [53, 85, 172, 306] zeigen inverse Zusammenhänge, weisen also auf mögliche protektive Wirkungen von hohen 25(OH)D-Leveln hin. Die Studie von Liu et al. [172] zeigt einen inversen Zusammenhang allerdings erst nach Herausnahme der Arbeit von Skaaby et al. [252]. Die Studie von Wei et al., die neueste Studie in Tab. 22 (die gegenüber den älteren Studien vor allem um Fall-Kontroll-Studien ergänzt wurde), kann den Befund eines inversen Zusammenhangs nicht bestätigen (höchstes vs. niedrigstes 25(OH)D-Level: RR=1,046; 95% CI 0,946-1,159; ebenso keine signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehung) [289]. Die Autoren verweisen selbst auf die positiveren Ergebnisse der älteren Studien [53, 172] und machen auf die breitere Grundlage ihrer Metaanalyse gegenüber den älteren Studien aufmerksam. Die Addition weiterer Fall-Kontroll-Studien ergäbe nicht nur eine größere Datenbasis, sondern aufgrund des anderen Studiendesigns auch neue methodische Herausforderungen (vgl. 5.2.1).

Ein ähnlich uneinheitliches Bild zeigen die Dosis-Wirkungs-Analysen. Nur Feng et al. [85] und Chen et al. [53] ermitteln signifikante Dosis-Wirkungs-Zusammenhänge je 10 nmol/l Anstieg des 25(OH)D-Spiegels (RR=0,92; 95% CI 0,87-0,96 [85] bzw. RR=0,96; 95% CI 0,94-0,99 [53]). Keinen signifikanten Dosis-Wirkungs-Zusammenhang zeigt die jüngste Metaanalyse von Wei et al. [289]. Alle drei Dosis-Wirkungs-Analysen heben hervor, dass es für sehr hohe 25(OH)D-Konzentrationen und protektive Wirkungen keinen linearen Zusammenhang gibt. Die Studien stimmen überein, dass bei moderaten 25(OH)D-Leveln (50-60 nmol/l) die größte protektive Wirkung vorliegt und dass diese bei hohen 25(OH)D-Spiegeln jenseits von 90 nmol/l nicht mehr vorliegt.

Lungenkrebsrisiko und Vitamin-D-Aufnahme

Zwei Studien betrachten den Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Aufnahme und Lungenkrebsrisiko (Tab. 23). Die Metaanalyse von Zhang et al. [306] betrachtet die Gesamtaufnahme und die von Wei et al. [289] die Vitamin-D-Nahrungsaufnahme. Für die Gesamtaufnahme kann kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden (RR=0,89; 95% CI=0,74-1,06) [306]. Wei et al. [289] zeigen dagegen mit ihrer Dosis-Wirkungs-Analyse zur Vitamin-D-Aufnahme über die Nahrung einen signifikanten inversen Zusammenhang. Die Studie ermittelt Hinweise auf eine protektive Wirkung einer Vitamin-D-Aufnahme jenseits von 400 IU/d (RR=0,85; 95% CI 0,74-

0,84) und eine Dosis-Wirkungsbeziehung hinsichtlich der Aufnahme von Vitamin D (je 100 IU/Tag RR=0,976; 95% CI 0,957-0,995) [289].

Es konnte keine Übersichtsarbeit zu Vitamin-D-Supplementen ermittelt werden. Die Aussagen von Liu et al. [172] zur Vitamin-D-Aufnahme werden hier außen vor gelassen, da entgegen den Einschlusskriterien dieses Umbrella-Reviews auch Calcium-Aufnahme zulässig war (vgl. 3.2.2).

Bewertung Publication Bias, Heterogenität und AMSTAR 2-Wertung der Studien zum Lungenkrebsrisiko

Sofern in den Studien in Tab. 22 beziehungsweise Tab. 23 auf Publication Bias geprüft wurde, gab es keine Anhaltspunkte für das Vorliegen dieses Fehlers [53, 85, 172, 289, 306].

Die Untersuchungen zum Einfluss des 25(OH)D-Levels auf das Lungenkrebsrisiko zeigen keine bis moderate Heterogenität.

Einschränkend ist zu den aufgeführten Studien zu sagen, dass diese in der Prüfung der Studienqualität mit Hilfe des AMSTAR 2-Tools als „Low“ [172] oder gar „Critically Low“ [85, 289, 306] eingestuft wurden. Einzige Ausnahme ist die als „Moderate“ bewertete Studie von Chen et al. [53].

4.5.2 Vitamin D und Lungenkrebsmortalität/ -überleben

Tab. 24: Rechercheergebnis Vitamin-D-Level und Lungenkrebsmortalität/-überleben (eig. Darstellung)

Erstautor (Jahr)	Studientyp	n inkludierte Studien (erfasster Zeitraum)	Studienpopulation	Exposition(en)	Outcome(s)	Effektschätzung(en)	Heterogenität	AMSTAR 2	LoE	Fazit
Buttigliero (2011) [41]	syst. Review ohne Metaanalyse	2 Studien 2 Koh. (Zeitraum bis 2010)	Fälle: n=741 Todesfälle: n=487	25(OH)D-Level	Bronchial-Ca.-Überleben	n.a. (keine Metaanalyse) ⇒ beide Studien zeigen keinen prognostischen Einfluss des 25(OH)D-Levels auf das Überleben bei NSCLC-Patienten	n.a. (keine Metaanalyse)	Critically Low	2a	Inkludierte Metaanalysen zeigen für die lungenkrebspezifische Mortalität Zusammenhänge mit dem 25(OH)D-Level, sonst zeigen sich keine Zusammenhänge. Die Studienqualität (Kohortenstudien, keine Interventionsstudien) erlaubt keine beweisende Aussage zu möglicher Kausalität (Evidenzlevel 2a/ 2b/ 3a, Empfehlungsgrad B).
Feng (2017) [85]	syst. Review mit Metaanalyse	3 Studien 1 Koh. 2 F-K (Zeitraum bis 2010)	Fälle: n=258 (Koh., aus 16.693) n=297 (F-K; Teiln.: n=1.226)	25(OH)D-Level	Bronchial-Ca.-Mortalität	<i>höchstes vs. niedrigstes 25(OH)D-Level:</i> RR=0,76 (95% CI 0,61-0,94) ⇒ sig. inverser Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Lungenkrebsmortalität <i>je 10nmol/l Zunahme:</i> RR=0,93 (95% CI 0,88-0,96) ⇒ sig. Zusammenhang zwischen Steigerung 25(OH)D-Level um 10 nmol/l und Lungenkrebsmortalität	P=96,1%, P=0,000 n.a.	Critically Low	3a n. mögl. ¹³	
Huang (2017) [130]	syst. Review mit Metaanalyse	5 Studien 5 Koh. (Zeitraum bis 2017)	Fälle: n=1.795 (Koh., aus n.a.)	25(OH)D-Level	Bronchial-Ca.-Überleben	<i>höchstes vs. niedrigstes 25(OH)D-Level:</i> RR=1,01 (95% CI 0,88-1,16) ⇒ kein Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Lungenkrebsüberleben <i>je 10nmol/l Zunahme:</i> RR=1,04 (95% CI 0,91-1,17) ⇒ kein Zusammenhang zwischen Steigerung 25(OH)D-Level um 10 nmol/l und Lungenkrebsüberleben	P=0,0%, P=0,437 n.a.	Low	2a n. mögl. ¹⁴	
Huang (2017) [130]	syst. Review mit Metaanalyse	4 Studien 4 Koh. (Zeitraum bis 2017)	Fälle: n=1.501	25(OH)D-Level	Gesamtüberleben Bronchial-Ca. Patienten	<i>höchstes vs. niedrigstes 25(OH)D-Level (unadjusted):</i> HR=1,30 (95% CI 1,08-1,55, P=0,004) ⇒ sig. Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Gesamtüberleben <i>höchstes vs. niedrigstes 25(OH)D-Level (adjusted):</i> HR=1,25 (95% CI 0,93-1,67, P=0,013) ⇒ kein Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Gesamtüberleben	P=11,9% (P=0,338) P=87,5% (P=0,000)	Low	2a 2a	

(Forts. folg. Seite)

¹³ Einschätzung LoE nicht möglich, da zugrundeliegende Einzelstudien nicht genannt

¹⁴ Einschätzung LoE nicht möglich, da zugrundeliegende Einzelstudien nicht genannt

Tab. 24: Rechercheergebnis Vitamin-D-Level und Lungenkrebsmortalität/ -überleben (eig. Darstellung) (Forts. 1)

Erstautor (Jahr)	Studientyp	n inkludierte Studien (erfasster Zeitraum)	Studienpopulation	Exposition(en)	Outcome(s)	Effektschätzung(en)	Heterogenität	AMSTAR 2	LoE	Fazit
Forts.: Huang (2017)		2 Studien 2 Koh. (Zeitraum: n.a.)	Fälle: n=642	25(OH)D-Level	Progressionsfreies Überleben	höchstes vs. niedrigstes 25(OH)D-Level: HR=1,12 (95% CI 0,87-1,43, P=0,38) ⇒ kein Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und progressionsfreiem Lungenkrebsüberleben	P=0%		2a	(s. Tab. 24 Teil 1, S. 71)
Li (2014) [162]	syst. Review mit Metaanalyse	4 Studien 4 Koh. 1 Studie 1 Koh. 1 Studie 1 Koh. (Zeitraum: bis 2013)	Fälle: n=1 078 Fälle: n=250 Fälle: n=447	25(OH)D-Level	Gesamtüberleben Bronchial-Ca. Patienten Bronchial-Ca.-spezifische Mortalität Disease Free Survival	höchstes vs. niedrigstes Quartil: HR=0,75 (95% CI 0,30-1,86, P=0,54) ⇒ kein Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Gesamtüberleben höchstes vs. niedrigstes Quartil: HR=0,18 (95% CI 0,11-0,29, P<0,00001) ⇒ sig. Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Lungenkrebsüberleben höchstes vs. niedrigstes Quartil: HR=0,92 (95% CI 0,64-1,33, P=0,65) ⇒ kein Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und DFS	P=93% (I ² =0,78; X ² =43,70; P<0,00001) Einzelstudie Einzelstudie	Critically Low 2b 2b		
Liu (2017) [172]	syst. Review mit Metaanalyse	4 Studien 4 Koh. 3 Studien 3 Koh. (Zeitraum: 2005-2016)	Fälle: n=1 597 Fälle: n=1 036	25(OH)D-Level	Bronchial-Ca.-Überleben Bronchial-Ca.-Mortalität	höchste vs. niedrigste 25(OH)D-Kategorie: OR=1,01 (95% CI 0,87-1,18, p=0,87) ⇒ kein Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Lungenkrebsüberleben höchste vs. niedrigste 25(OH)D-Kategorie: OR=0,39 (95% CI 0,28-0,54, p<0,01) ⇒ sig. Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Lungenkrebsüberleben	P=19,4% (P=0,29) P=92,5% (P<0,01)	Low 2a 2a		

Tab. 24: Rechercheergebnis Vitamin-D-Level und Lungenkrebsmortalität/ -überleben (eig. Darstellung) (Forts. 2)

Erstautor (Jahr)	Studientyp	n inkludierte Studien (erfasster Zeitraum)	Studienpopulation	Exposition(en)	Outcome(s)	Effektschätzung(en)	Heterogenität	AMSTAR 2	LoE	Fazit
Pliz (2013) [218]	syst. Review ohne Metaanalyse	3 Studien 3 Koh. (Zeitraum: bis 2012)	Fälle: n=951 Todesfälle: n=657	25(OH)D-Level	Gesamtüberleben Bronchial-Ca. Patienten	n.a. (keine Metaanalyse) ⇒ inkludierte Studien zeigen inhänge oder keine Zusammenhänge zwischen 25(OH)D-Level und Gesamtmortalität; kein Hinweis auf negative 25(OH)D-Wirkungen	n.a. (keine Metaanalyse)	Critically Low	2a	(s. Tab. 24 Teil 1, S. 71)
Tortola (2014) [268]	syst. Review ohne Metaanalyse	4 Studien 4 Koh. 1 Studie 1 Koh. (Zeitraum 2007-2013)	Fälle: n=1.519 Todesfälle: n=744 Fälle: n=447 Todesfälle: n=269	25(OH)D-Level	Gesamtüberleben Bronchial-Ca. Patienten Recurrence Free Survival	n.a. (keine Metaanalyse) ⇒ kein eindeutiges Bild, inkludierte Studien zeigen sowohl positive wie negative Korrelationen wie auch keine Zusammenhänge zwischen 25(OH)D-Level und Gesamtüberleben n.a. (keine Metaanalyse) ⇒ inkludierte Studie zeigte keinen Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und RFS bei Lungenkrebspatienten	n.a. (keine Metaanalyse)	Critically Low	2a 2b	

Lungenkrebsmortalität und Vitamin-D-Level

Die Übersichtsarbeiten in Tab. 24 untersuchen den Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Level und Lungenkrebsmortalität beziehungsweise -überleben. Keine der aufgeführten Übersichtsarbeiten weist auf ein erhöhtes Risiko durch hohe Vitamin-D-Level hin. Für Patienten mit Lungenkrebs ergaben die ausgewerteten Studien übereinstimmend positive Ergebnisse hinsichtlich des Zusammenhangs von hohen Vitamin-D-Leveln und der erkrankungsspezifischen Mortalität. Zwei Metaanalysen zeigen einen inversen Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und der Lungenkrebsmortalität mit $OR=0,39$ (95% CI 0,28-0,54) [172] beziehungsweise $RR=0,76$ (95% CI 0,61-0,94) [85]. Eine weitere Metaanalyse zeigt mit einer HR von 0,18 (95% CI 0,11-0,29) ebenfalls ein reduziertes Risiko für die erkrankungsspezifische Mortalität [162]. Die Metaanalyse von Huang et al. zeigt keinen Zusammenhang zwischen niedrigen 25(OH)D-Leveln und dem Gesamtüberleben [130]. Die Auswertung der adjustierten Ergebnisse von acht Studien ergibt eine nicht signifikante HR von 1,25 (95% CI 0,93-1,67). Nach Ausschluss einer Studie [169] im Zuge der Sensitivitätsanalyse zeigt sich jedoch eine signifikant erhöhte HR von 1,34 (95% CI 1,00-1,80) für Patienten mit niedrigen 25(OH)D-Spiegeln. Gemäß dreier weiterer Metaanalysen [85, 162, 172] gibt es keinen Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Spiegel und dem Überleben von Lungenkrebspatienten (der ältere Review von Buttiglierio et al. [41] kommt bei der Betrachtung zweier Studien mit NSCLC-Patienten zum gleichen Schluss). Zwei dieser Metaanalysen zeigen ähnliche Ergebnisse ($OR=1,01$; 95% CI 0,87-1,18 [172] bzw. $RR=1,01$; 95% CI 0,88-1,16 [85]¹⁵). Die dritte dagegen keinen signifikanten Zusammenhang ($HR=0,75$; 95% CI 0,30-1,86) mit großem Konfidenzintervall und deutlicher Heterogenität [162]. In einer Subgruppenanalyse widmeten sich Huang et al. [130] Studien mit Endpunkt PFS. Hier konnten zwei Studien ausfindig gemacht werden und eine nicht signifikante HR von 1,12 errechnet werden (95% CI 0,87-1,43, $P=0,38$). Auch die Betrachtung des DFS in einer Übersichtsarbeit (dort jedoch nur eine Studie inkludiert) zeigt keinen Zusammenhang [162].

Lungenkrebsmortalität und Vitamin-D-Aufnahme

Es konnte keine Übersichtsarbeit zum Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Aufnahme und Lungenkrebsmortalität ermittelt werden.

Bewertung Publication Bias, Heterogenität und AMSTAR 2-Wertung der Studien zur Lungenkrebsmortalität

Sofern in den Studien in Tab. 24 auf Publication Bias geprüft wurde, gab es keine Anhaltspunkte für das Vorliegen dieses Fehlers [85, 130, 172].

¹⁵ Für seltene Erkrankungen sind Odds Ratio und Relatives Risiko nahezu gleich zu bewerten [151].

Die Untersuchungen zum Einfluss des 25(OH)D-Levels auf die Lungenkrebsmortalität [85, 172] beziehungsweise das Gesamtüberleben [130, 162] zeigen deutliche und signifikante Heterogenität (vgl. Tab. 24). Diese Heterogenität wird aber nicht als problematisch für die Aussagekraft der Ergebnisse diskutiert, weswegen hier keine Abwertung der LoE auf 2a- und 3a-vorgenommen wurde.

Einschränkend ist zu den aufgeführten Studien zu sagen, dass diese in der Prüfung der Studienqualität mit Hilfe des AMSTAR 2-Tools durchweg als „Low“ [130, 172] oder gar „Critically Low“ [41, 85, 162, 268] eingestuft wurden.

4.6 Ergebniszusammenfassung

Zusammenfassend zeigt sich für die in diesem Umbrella Review betrachteten Krebsentitäten ein möglicher positiver Einfluss höherer Vitamin-D-Spiegel hinsichtlich der Mortalität (vgl. Tab. 25). Kausale Aussagen sind aufgrund fehlender Interventionsstudien nicht möglich. Es ergibt sich für alle Entitäten Empfehlungsgrad B, da den inkludierten Reviews Kohortenstudien zugrunde liegen (Evidenzlevel 2a). Auch für den Zusammenhang von 25(OH)D-Level und der Inzidenz der untersuchten Krebsentitäten zeigt sich ein möglicher protektiver Einfluss höherer 25(OH)D-Level. Jedoch ist hier auf die Ausnahme Prostatakarzinom und die Unklarheit beim Pankreaskarzinom hinzuweisen. Auch hier ergibt sich aufgrund der zugrundeliegenden Studien (Reviews von Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien) Empfehlungsgrad B.

Tab. 25: Ergebniszusammenfassung (eig. Darstellung)

	Brustkrebs	Prostatakarzinom	Pankreaskarzinom	Darmkrebs	Lungenkrebs
25(OH)D-Level	++ Evidenzlevel 3a Empfehlungsgrad B (5 Reviews inkludiert, 5 mit M.A.)	-- Evidenzlevel 3a Empfehlungsgrad B (4 Reviews inkludiert, 4 mit M.A.)	+/- Evidenzlevel 3a Empfehlungsgrad B (2 Reviews inkludiert, 2 mit M.A.)	+++ Evidenzlevel 3a Empfehlungsgrad B (4 Reviews inkludiert, 4 mit M.A.)	++ Evidenzlevel 3a Empfehlungsgrad B (5 Reviews inkludiert, 5 mit M.A.)
Vitamin-D-Aufnahme	++ Evidenzlevel 2a/3a Empfehlungsgrad B (5 Reviews inkludiert, 5 mit M.A.)	+/- Evidenzlevel 3a Empfehlungsgrad B (1 Review inkludiert, 1 mit M.A.)	+/- Evidenzlevel 3a Empfehlungsgrad B (3 Reviews inkludiert, 3 mit M.A.)	++ Evidenzlevel 2a/3a Empfehlungsgrad B (5 Reviews inkludiert, 5 mit M.A.)	++ Evidenzlevel 2a/3a Empfehlungsgrad B (2 Reviews inkludiert, 2 mit M.A.)
25(OH)D-Level	+++ Evidenzlevel 2a/3a (einmal 2a-) Empfehlungsgrad B (9 Reviews inkludiert, 6 mit M.A.)	++ Evidenzlevel 2a/2b (einmal 2a-) Empfehlungsgrad B (5 Reviews inkludiert, 2 mit M.A.)	+++ Evidenzlevel 2a Empfehlungsgrad B (1 Review inkludiert, 1 mit M.A.)	+++ Evidenzlevel 2a Empfehlungsgrad B (9 Reviews inkludiert, 6 mit M.A.)	++ Evidenzlevel 2a/2b/3a Empfehlungsgrad B (7 Reviews inkludiert, 4 mit M.A.)
Vitamin-D-Aufnahme	++ Evidenzlevel 2a/3a Empfehlungsgrad B (1 Review inkludiert, 1 mit M.A.)	+/- Evidenzlevel 1a- Empfehlungsgrad D (3 Reviews inkludiert, 2 mit M.A.)	\emptyset	+++ Evidenzlevel 1a Empfehlungsgrad A (1 Review inkludiert, 1 mit M.A.)	\emptyset

Legende:
 +++ Studien zeigen einheitlich möglichen positiven Einfluss von Vitamin D
 ++ Studien zeigen mehrheitlich möglichen positiven Einfluss von Vitamin D, einige Studien zeigen keinen Zusammenhang
 + Studien zeigen mehrheitlich möglichen positiven Einfluss von Vitamin D, einige Studien zeigen möglichen negativen Einfluss von Vitamin D
 +/- Studien zeigen keinen Zusammenhang
 - Studien zeigen mehrheitlich möglichen negativen Einfluss von Vitamin D, einige Studien zeigen möglichen positiven Einfluss
 -- Studien zeigen mehrheitlich möglichen negativen Einfluss von Vitamin D, einige Studien zeigen keinen Zusammenhang
 --- Studien zeigen einheitlich möglichen negativen Einfluss von Vitamin D
 \emptyset : keine Daten

Für die Betrachtungen zur Vitamin-D-Aufnahme stellen sich die Befunde uneinheitlicher dar. Zudem ist festzustellen, dass für die Mortalität bei Pankreaskarzinom und Lungenkrebs keine Daten recherchiert werden konnten. Aufgrund von Interventionsstudien als Basis der Reviews ergab sich bei der Betrachtung der Mortalität von Prostatakarzinom und Darmkrebs Evidenzlevel 1a. Jedoch wurde dieses aufgrund uneinheitlicher Ergebnisse beim Prostatakarzinom auf 1a- und damit Empfehlungsgrad D herabgestuft. Beim Darmkrebs ist einschränkend zu sagen, dass Empfehlungsgrad 1 hier auf lediglich einer eingeschlossenen Metaanalyse mit zwei bis fünf RCT (je nach Subgruppe) beruht [279]. Für den Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Aufnahme und Brustkrebsmortalität ergibt sich Empfehlungsgrad B. Gleiches gilt für den Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Aufnahme und der Inzidenz aller fünf inkludierten Tumorarten (vgl. Tab. 25).

Vergleicht man die betrachteten Tumorarten, so zeigen sich für Darmkrebs die stärksten Hinweise für positive Einflüsse von Vitamin D. Am wenigsten zeigt sich ein positiver Einfluss von Vitamin D hinsichtlich Pankreas- und insbesondere Prostatakarzinom (vgl. Tab. 25).

5 Diskussion

Gemäß der PRISMA-Checkliste [165] gliedert sich die Diskussion in Ergebniszusammenfassung/ -diskussion, Methodendiskussion und Ableitung von Schlussfolgerungen. Der Teil Ergebniszusammenfassung/ -diskussion ist hier zweigegliedert, nach Entitäten und entitätsübergreifend.

5.1 Ergebnisdiskussion nach Entitäten

5.1.1 Brustkrebs

Zusammenfassend zeigen sich, inverse Zusammenhänge zwischen einem guten Vitamin-D-Status sowie der Aufnahme von Vitamin D hinsichtlich der Prävention wie der Mortalität von Brustkrebs. Einschränkend ist zu sagen, dass sich diese Zusammenhänge hinsichtlich der Prävention weniger ausgeprägt zeigen (vgl. Tab. 26).

Tab. 26: Ergebniszusammenfassung Brustkrebs (eig. Darstellung)

	Prävention	Mortalität
25(OH)D-Level	5 Übersichtsarbeiten inkludiert (5 mit M.A.) 4 M.A. zeigen sig. Zusammenhänge (⇒ i.S.v. mögl. Risikoreduktion durch ausreichende 25(OH)D-Level)	9 Übersichtsarbeiten inkludiert (6 mit M.A.) 6 M.A. zeigen sig. Zusammenhänge/ 1 Review m. pos. Tendenz (⇒ i.S.v. mögl. Mortalitätsreduktion durch ausreichende 25(OH)D-Level)
Vitamin-D-Aufnahme	5 Übersichtsarbeiten inkludiert (5 mit M.A.) 1 M.A. zeigt sig. Zusammenhang (⇒ i.S.v. mögl. Risikoreduktion durch Vitamin-D-Aufnahme)	1 Übersichtsarbeit inkludiert (1 mit M.A.) je nach Teilbereich uneinheitl. Ergebnis

Zentrales Ergebnis für die Betrachtung von Vitamin D und Brustkrebs ist ein signifikanter inverser Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und Mortalitätsrisiko [128, 149]. Da Brustkrebsbetroffene verbreitet defizitäre Vitamin-D-Level haben [56, 200, 283], wird von Kim und Je angeraten, dass Brustkrebspatienten ihre 25(OH)D-Spiegel auf das vom IOM empfohlene Level von 30-50 ng/ml bringen sollten [149]. Hierzu wiederum könne es nötig sein, Vitamin D zu supplementieren. Aufgrund der positiven Ergebnisse bezüglich 25(OH)D-Level und Mortalität fordern beispielsweise Maalmi et al. RCT's, um den Nutzen einer Supplementierung für Brustkrebs-Patientinnen weiter zu überprüfen [176]).

Die Thematik Vitamin D und Brustkrebs zeigt sich in den meisten Übersichtsarbeiten als sehr komplex. Insbesondere Einflussfaktoren wie Menopausestatus oder Östrogen-, Progesteron- oder HER-Rezeptorstatus [267] können sich auf die Ergebnisse auswirken. Grundsätzlich ist

die Verbindung zwischen dem Vitamin-D-System und Brustkrebs dadurch gegeben, dass in den Zellen des Brustgewebes der VDR exprimiert wird. Zudem findet man in den Zellen des Brustgewebes das Protein CYP27B1, welches zur lokalen Bildung von 1,25(OH)D benötigt wird [138, 148]. Chen et al. betonen, „[...] VDR is the key mediator of the vitamin D pathway and is expressed in both normal and malignant breast cells.“ [51]. In-vitro- und in-vivo-Studien zeigen zwei Wirkungswege von Vitamin D [61]: einerseits ein anti-proliferativer Effekt durch die Suppression von wachstumsstimulierenden Signalen und der Verstärkung wachstumshemmender Signale [251]; andererseits pro-apoptische Wirkung durch die Interaktion zwischen Vitamin D, VDR und den Proteinen der Bcl-2 Familie (Expression der pro-apoptischen Proteine Bax und Bak; Suppression der anti-apoptischen Proteine Bcl-2/Bcl-XL) [138, 293]. Es gibt zudem Hinweise, dass eine hohe Vitamin D- (und Calcium-) Aufnahme die Dichte des Brustgewebes reduziert und so das Risiko für benigne proliferative Brustkrankungen senkt [28, 38]. Auch so ist eine mögliche Risikoreduktion für Brustkrebs zu erklären, da benigne proliferative Brustkrankungen das Brustkrebsrisiko erhöhen. Ein, schon älterer, RCT von Rohan et al. [231] zu diesem Ansatz zeigte jedoch keine signifikante Risikoreduktion, was aber auch durch die verhältnismäßig geringen verabreichten Dosen erklärt werden kann (400 IU/d Vitamin D).

Der weniger deutliche Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Aufnahme und Brustkrebs (-risiko wie -mortalität) wird in der Literatur darauf zurückgeführt, dass die Vitamin-D-Aufnahme (Ernährung wie Supplementierung) hinter der kutanen Vitamin-D-Synthese zurücksteht und dass in Studien oft nur niedrige Vitamin-D-Dosen genutzt würden [51, 81]. Dies wird insbesondere hinsichtlich Vitamin-D-RCT's kritisiert (Mohr et al. fordern, dass ein RCT mit der empfohlenen Maximaldosis von 10 000 IU Vitamin D3/Tag durchgeführt werden sollte [192]; dazu auch 5.2.1). Mohr et al. verweisen auf den RCT von Lappe et al. [158] (als einzigem mit einer „reasonable dose“ [192]), der auch für Brustkrebs positive Ergebnisse erbracht habe [192].

Im Hinblick auf Supplemente ist einschränkend zu bedenken, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass Supplemente noch weitere protektive Substanzen enthalten können [51]. Insbesondere in großen Kohortenstudien ist kaum nachzuvollziehen, welche Supplemente mit weiteren Inhaltsstoffen von den Probanden eingenommen werden.

Wie auch bei den anderen dargestellten Entitäten ist darauf zu verweisen, dass die in den einzelnen Übersichtsarbeiten genutzten Studientypen bei der Auswertung im Rahmen eines Reviews Probleme verursachen können (vgl. 5.2.1). So kann beispielsweise Reverse Causation bei Beobachtungsstudien nicht ausgeschlossen werden und mögliche Confounder werden in den verschiedenen Einzelstudien uneinheitlich kontrolliert [192, 232]. Rose et al. formulieren dies deutlich: „It is possible that low vitamin D levels in breast cancer patients reflected poor general health, low levels of physical activity, obesity and/or increasing age. This is relevant given reports of inverse correlations of vitamin D levels with high BMI, increased body fat

percentage and diabetes and known associations of obesity or low levels of physical activity with poorer breast cancer outcomes“.

Bei den Dosis-Wirkungs-Analysen zur Brustkrebsmortalität zeigen sich in den analysierten Übersichtsarbeiten lineare inverse Zusammenhänge zwischen 25(OH)D und der Brustkrebsmortalität [128, 232]. Jedoch verweisen Rose et al. auch auf ältere Übersichtsarbeiten, die nicht-lineare Zusammenhänge zwischen Vitamin D und der Brustkrebsmortalität berichteten [103] und kommen zu dem Schluss, dass Brustkrebspatientinnen bei Vitamin-D-Supplementierung die vom IOM empfohlenen 50 ng/ml 25(OH)D [134, 233] als Zielwert für den 25(OH)D-Spiegel im Blut nicht überschreiten sollten. Sie verweisen außerdem auf einen Mechanismus bei dem Vitamin D im Verbund mit mutiertem p53 antiapoptotisch wirkt [232, 259]. Hinsichtlich der Quantität und Qualität der Studien zu Vitamin D und Brustkrebs zeigt die sehr umfassende Arbeit von Estébanez et al. [81] die eher zum Ende des Untersuchungszeitraums erstellt wurde, deutlich die Fortschritte der Forschung. Hier wurden 68 Studien zu Vitamin-D-Aufnahme oder 25(OH)D-Spiegel und Brustkrebsrisiko eingeschlossen. Diese Studien wurden alle als qualitativ mindestens moderat bewertet und in den Forest Plots und Subgruppenanalysen zeigt sich auch nur eine geringe bis moderate Heterogenität. Hier zeigt sich, dass Aufrufe älterer Studien zu mehr Forschung (beispielsweise von Rose et al. [232]) gehört wurden.

Im Rahmen der Übersichtsarbeit von Kanellopoulou et al. zu verschiedenen Supplementen und Brustkrebsmortalität schneidet Vitamin D vergleichsweise gut ab (neben der Supplementierung von Vitamin C und E ist der Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Supplementierung und der allgemeinen Sterblichkeit bei Mammakarzinompatientinnen der einzig signifikante Befund) [145].

2012 kamen Mohr et al. zu dem Schluss, dass die Hill-Kriterien für Kausalität im Hinblick auf die protektiven Wirkung von Vitamin D hinsichtlich Brustkrebs weitgehend erfüllt werden (auch wenn zur Absicherung weitere RCT's gefordert wurden) [191]. Eine aktuelle Übersicht zum Einfluss von Vitamin D auf das Brustkrebs(risiko) von Welsh betont, wie schwierig die Übertragbarkeit von in-vitro-/ in-vivo-Ergebnissen auf Menschen ist. Beispielsweise weil die 1,25(OH)D-Konzentrationen in vitro deutlich über den Werten liegen, die durch kutane Synthese oder Nahrungsaufnahme erreicht werden können [292].

5.1.2 Prostatakarzinom

Die Ergebnisse zu Vitamin D und Prostatakarzinom zeigen, dass ein hoher Vitamin-D-Spiegel beziehungsweise die Aufnahme von Vitamin D problematisch sein können. Es ist nicht auszuschließen, dass Vitamin D negativen Einfluss auf Inzidenz und Mortalität von Prostatakarzinomen hat (vgl. Tab. 27).

Tab. 27: Ergebniszusammenfassung Prostatakarzinom (eig. Darstellung)

	Prävention	Mortalität
25(OH)D-Level	4 Übersichtsarbeiten inkludiert (4 mit M.A.) 2 M.A. zeigen sig. Zusammenhänge (⇒ i.S.v. mögl. Risikoerhöhung durch höhere 25(OH)D-Level)	5 Übersichtsarbeiten inkludiert (2 mit M.A.) 2 M.A. zeigen sig. Zusammenhänge / 2 Review m. pos. Tendenz (⇒ i.S.v. mögl. Mortalitätsreduktion durch ausreichende 25(OH)D-Level)
Vitamin-D-Aufnahme	1 Übersichtsarbeit inkludiert (1 mit M.A.) 1 M.A. zeigt keinen Zusammenhang	3 Übersichtsarbeiten inkludiert (2 mit M.A.) Studien zeigen keinen Zusammenhang

Der Zusammenhang von Prostatakarzinomen und Vitamin D wird seit den 1990er Jahren untersucht. Aus dieser Zeit stammt die Hypothese, dass Vitamin-D-Mangel ein Risikofaktor für Prostatakarzinome sei [239]. Wie bei anderen Krebsarten zeigten auch für das Prostatakarzinom zunächst geografische Studien Vorteile für Personen in Regionen mit stärkerer UV-Bestrahlung [113]. Mechanistisch begründbar ist dies, da Prostatazellen (gesunde wie maligne) per VDR 1,25(OH)D binden können [221]. Die Ergebnisse in Kapitel 4.2 zeigen jedoch eine kontroverse Rolle von Vitamin D in Bezug auf Prostatakarzinome. Prostatakarzinome (wie auch Pankreaskarzinome) werden als Beispiele für Krebsentitäten genannt, die in ihrer Entwicklung von Vitamin D nicht beeinflusst werden [100, 110, 132, 300]. Ältere epidemiologische Daten zeigen auch einen Zusammenhang zwischen hoher Vitamin-D-Exposition und einem erhöhtem Risiko für aggressive Prostatatumore [5, 6, 40]. Allerdings erscheinen die Gründe für diesen Zusammenhang nicht klar. Gao et al. [94] geben explizit an, dass sie „spekulieren“, wenn sie auf einen möglichen vermittelnden Einfluss von IGF-1 als Prostatakarzinom-Risikofaktor verweisen (aufgrund der Tatsache, dass IGF-1 parallel mit den 25(OH)D-Level bis zu einem Niveau von 75-85 nmol/l 25(OH)D zunimmt [133]). Auch halten Gao et al. [94] eine höhere Entdeckungsrate von Prostatakarzinomen bei hohen Vitamin-D-Leveln für möglich. In diese Richtung zeigen auch Gilbert et al. und verweisen auf einen möglichen Bias, da im Rahmen umfassender PSA-Tests als Früherkennungstest sehr viele kleine Karzinome entdeckt würden und insbesondere wohlhabendere Männer (die typischerweise höhere Vitamin-D-Level hätten und gesünder leben würden) PSA-Tests wahrnehmen. So könne ein möglicherweise protektiver Effekt von Vitamin D durch sozioökonomische Unterschiede bei der Nutzung des PSA-Screenings überdeckt werden [100]. Aufgrund der Unsicherheit zum Einfluss von Vitamin D erscheinen Hinweise wie von Xu et al. [297] und Gao et al. [94] angemessen, dass Vitamin-D-Supplemente bei Männern mit hohem Prostatakrebs-Risiko zurückhaltend dosiert werden sollte. Xu et al. betonen, dass insbesondere aufgrund der großen Anzahl von Nutzern von Vitamin-D-Supplementen ein dringender Warnhinweis nötig sei und dass die Unterschiede

in der Ätiologie zwischen Prostatakarzinomen und anderen Krebsarten im Hinblick auf die Rolle von Vitamin D geklärt werden müssten [297].

Hinweise auf eine mögliche Verringerung des Mortalitätsrisikos von Prostatakarzinompatienten beschreibt die Metaanalyse von Song et al. [256], die eine Risikoreduktion für hohe 25(OH)D-Level hinsichtlich der allgemeinen wie der erkrankungsspezifischen Mortalität zeigt. Abgesehen von dieser Studie ist die Datenlage uneinheitlich.

In vitro und im Tiermodell zeigen sich positive Wirkungen von Vitamin D auf Prostatakrebszellen durch Förderung von Differenzierung und Apoptose sowie durch Reduktion von Proliferation, Invasivität, Metastasenbildung. Zudem hat 1,25(OH)D Einfluss auf den für Prostatakarzinome wichtigen Androgenmetabolismus und kann die Inaktivierung von Androgen befördern [7, 22, 54, 221]. Des Weiteren wird auf die hemmenden Wirkungen von Calcitriol auf die Synthese der Prostaglandine (die das Wachstum der Tumorzellen stimulieren) verwiesen [152, 194]. Aufgrund der plausiblen Wirkmechanismen wurde Vitamin-D-Supplementierung bei Prostatakrebspatienten getestet, beziehungsweise Kombinationstherapien aus Vitamin D mit dem Zytostatikum Docetaxel. Hier zeigte sich jedoch in den unter 4.2.2 recherchierten Studien kein Zusammenhang. Die Autoren der jüngsten dieser Studien, Shahvazi et al., verweisen auf eine mögliche Erhöhung der Mortalität durch Vitamin-D-Supplementierung. Hier wird auf den möglichen Mechanismus über IGF-1 verwiesen [243]. Shahvazi et al. wie auch Petrou et al. fordern jedoch Vitamin D als Mono- oder Kombinationstherapie bei Prostatakrebspatienten weiter zu testen [216, 243]. Es wird aufgeführt, dass die bisherigen RCT's hierzu klein seien und mit geringen Dosen operierten. Es gebe aber Hinweise auf positive Wirkungen von Dosen von 1 000 µg je Tag (also deutlich über der empfohlenen Tagesdosis) auf die Prognose [216]. Ein weiterer beachtenswerter Aspekt zum Einsatz von Vitamin D in der Therapie ist eine mögliche Reduktion der Toxizität und eine Verbesserung der Wirkung von Docetaxel [243].

5.1.3 Pankreaskarzinom

Die Ergebnisse zu Vitamin D und Pankreaskarzinomen zeigen keinen Zusammenhang zwischen einem guten Vitamin-D-Status beziehungsweise der Aufnahme von Vitamin D und der Prävention von Pankreaskarzinomen. Hinsichtlich der Mortalität von Pankreaskarzinompatienten zeigt sich eine mutmaßliche Risikoreduktion durch einen guten Vitamin-D-Status. Zum Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Aufnahme und Prostatakarzinommortalität waren nach dem in Kapitel 3 beschriebenen Vorgehen keine Daten zu finden (vgl. Tab. 28).

Tab. 28: Ergebniszusammenfassung Pankreaskarzinom (eig. Darstellung)

	Prävention	Mortalität
25(OH)D-Level	2 Übersichtsarbeiten inkludiert (2 mit M.A.) Studien zeigen keinen Zusammenhang	1 Übersichtsarbeit inkludiert (1 mit M.A.) 1 M.A. zeigt sig. Zusammenhang (⇒ i.S.v. mögl. Mortalitätsreduktion durch ausreichende 25(OH)D-Level)
Vitamin-D-Aufnahme	3 Übersichtsarbeiten inkludiert (3 mit M.A.) Studien zeigen keinen Zusammenhang, nur 1 Teilbereich m. Hinweis auf protektiven Dosis-Wirkungs-Zusammenhang	<i>keine Studien inkludiert</i>

In der Literatur werden mehrere Mechanismen beschrieben, wie Vitamin D im Hinblick auf Pankreaskarzinome antikanzerogen wirken kann [68, 136]. Die in diesem Umbrella Review ermittelten Ergebnisse zum Pankreaskarzinom zeigen jedoch ein uneinheitliches Bild. Pankreaskarzinome (wie auch Prostatakarzinome) gelten für verschiedene Autoren als Beispiele für bösartige Tumore, die in ihrer Entwicklung von Vitamin D nicht beeinflusst werden [307]. Dementsprechend zeigen sich in allen drei Metaanalysen zum Pankreaskarzinomrisiko uneinheitliche Befunde bezüglich 25(OH)D-Level wie Vitamin-D-Aufnahme. Einzig die Subgruppenanalyse der prospektiven Studien zur Vitamin-D-Aufnahme im Rahmen der methodisch schwächer eingestuften Metaanalyse von Liu et al. [173] zeigt einen deutlich inversen Zusammenhang zwischen Vitamin D und Pankreaskarzinomrisiko. Die retrospektiven Studien im Rahmen der Metaanalyse von Liu et al. [173] zeigen, ebenso wie auch die beiden anderen Metaanalysen von Liu et al. [170] und Zhang et al. [307] (sowohl zum Einfluss des 25(OH)D-Levels wie auch der Aufnahme von Vitamin D), keine oder gar risikoe erhöhende Zusammenhänge von Vitamin D und Pankreaskarzinomrisiko. Teilweise zeigen die betrachteten Metaanalysen sehr große Heterogenität [170, 307]. Dies kann daran liegen, dass Studien mit besonderen Populationen (z. B. finnische Raucher der Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study-Kohorte [260] oder Basalzellkarzinompatienten [166]) in die Metaanalysen eingeschlossen wurden. So erscheint die Forderung des aktuellen narrativen Reviews von Wie et al. [290] nach der Durchführung von randomisierten kontrollierten Studien zum Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Status und dem Auftreten von Pankreaskarzinomen nachvollziehbar.

Zum Zusammenhang zwischen Vitamin D und der Mortalität von Pankreaskarzinompatienten ließ sich nur eine Metaanalyse identifizieren [307]. Deren Befund eines inversen Zusammenhangs zwischen 25(OH)D-Spiegel und Überleben passt zu den molekularen Mechanismen der antikanzerogenen Wirkung von Vitamin D (vgl. Kapitel 2). Dementsprechend kann dem Einsatz von Vitamin D Potential zugesprochen werden und weitere Forschung in diese Richtung, auch zum Einsatz von Vitamin D (-Analoge) im Verbund mit Immun- oder Chemotherapie,

sollte erfolgen [290]. Seit Ende des Beobachtungszeitraumes dieses Umbrella Reviews wurden weitere Studien veröffentlicht. Aktuelle Reviews können die mutmaßlich positive Wirkung von Vitamin D im Bezug auf die Pankreaskrebsmortalität bestätigen [164, 249].

Generell werden Aussagen zum Einfluss von Vitamin D hinsichtlich Pankreaskarzinomen dadurch erschwert, dass es recht wenige oder kleine klinischen Studien gibt, die keine eindeutigen Befunde liefern [8].

5.1.4 Darmkrebs

Der mutmaßliche Zusammenhang zwischen Vitamin D und kolorektalen Karzinomen ist Ausgangspunkt der Diskussion zu protektiven Wirkungen Vitamin D und UV-Strahlung hinsichtlich Krebs. Die Forschung dazu lässt sich bis 1980 zurückverfolgen [95]. Die in der vorliegenden Arbeit zusammengestellten Ergebnisse zeigen inverse Zusammenhänge von gutem Vitamin-D-Status beziehungsweise der Aufnahme von Vitamin D hinsichtlich der Inzidenz wie der Mortalität von Darmkrebs. Einschränkend ist zu sagen, dass sich der Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Aufnahme und Prävention weniger deutlich zeigt (vgl. Tab. 29).

Tab. 29: Ergebniszusammenfassung Darmkrebs (eig. Darstellung)

	Prävention	Mortalität
25(OH)D-Level	4 Übersichtsarbeiten inkludiert (4 mit M.A.) 4 M.A. zeigen sig. Zusammenhänge (⇒ i.S.v. mögl. Risikoreduktion durch höhere 25(OH)D-Level)	9 Übersichtsarbeiten inkludiert (6 mit M.A.) 6 M.A. zeigen sig. Zusammenhänge / 1 Review m. pos. Tendenz (⇒ i.S.v. mögl. Mortalitätsreduktion durch ausreichende 25(OH)D-Level)
Vitamin-D-Aufnahme	5 Übersichtsarbeiten inkludiert (5 mit M.A.) 3 M.A. zeigen sig. Zusammenhänge, 2 M.A. je nach Teilbereich uneinheitlich (⇒ i.S.v. mögl. Risikoreduktion durch Vitamin-D-Aufnahme)	1 Übersichtsarbeiten inkludiert (1 mit M.A.) 1 M.A. zeigt sig. Zusammenhang (⇒ i.S.v. mögl. Mortalitätsreduktion durch höhere 25(OH)D-Level)

Es lässt sich in Anlehnung an Wu et al. [296] konstatieren, dass hinsichtlich des Zusammenhangs von kolorektalen Karzinomen und Vitamin D mittlerweile eine breite Evidenz vorliegt. Verschiedene systematische Übersichtsarbeiten zeigen einen protektiven Einfluss höherer 25(OH)D-Spiegel auf das Darmkrebsrisiko [78, 131, 175].

Ekmekcioglu et al. [78] sehen sich bezüglich dem Risiko für kolorektale Karzinome auch im Einklang mit weiteren Metaanalysen [60, 93, 104, 106, 175, 269] die in der vorliegenden Arbeit zum Teil nicht eingeschlossen wurden. Der positive Einfluss eines guten Vitamin-D-Status auf

das Überleben von Darmkrebspatienten (allgemein wie erkrankungsspezifisch) wird ebenfalls durch mehrere Übersichtsarbeiten bestätigt [131, 177, 193, 218, 296, 298].

Zu Umfang und Qualität der Forschung zeigt die sehr umfassende Arbeit von Huang et al. [131] die gegen Ende des Untersuchungszeitraums erstellt wurde, deutlich die Fortschritte der Forschung. Hier werden 86 Studien zum Darmkrebsrisiko und 27 zum Einfluss von Vitamin D auf die Prognose einbezogen. Diese Studien werden zudem alle als qualitativ mindestens moderat bewertet und in den Forest Plots und Subgruppenanalysen zeigt sich geringe bis moderate Heterogenität. Damit wurde die Datenlage, die zu Beginn der 2010er Jahre noch als „rar“ [175] bezeichnet wurde, auf ein besseres Niveau gehoben.

Aufgrund positiver Ergebnisse bezüglich 25(OH)D-Level und Mortalität fordern verschiedene der hier ausgewerteten systematischen Übersichtsarbeiten RCT's, um den Nutzen einer Supplementierung für Darmkrebs-Patientinnen zu bestätigen [177, 193]. Der RCT von Lappe et al. aus 2007 [158] wird immer wieder als „research breakthrough“ [175] genannt: hier gab es erstmalig den Nachweis durch einen RCT, dass Vitamin-D-Einnahme das Risiko für Darmkrebs senkt. Maalmi et al. [177] verweisen auf RCT's mit CRC-Patienten die Überleben als primären oder sekundären Endpunkt haben (NCT01150877; NCT02603757; NCT01516216 [SUNSHINE-Trial]). Zum Zusammenhang von Vitamin D-Supplementierung und Darmkrebsüberleben liegt eine erste Metaanalyse von Vaughan-Shaw et al [279] zu RCT's vor. Diese Studie zieht ein positives Fazit: „meta-analysis demonstrates a clinically meaningful beneficial effect from vitamin D supplementation on survival outcomes in patients with CRC“ [279]. Jedoch werden verschiedene Einschränkungen genannt, die eine weitere Betrachtung der Thematik erfordern. Insbesondere die geringen Fallzahlen und methodischen Probleme sowie Unterschiede der betrachteten RCT's (lediglich sieben) werden genannt. Es gelte vor allem über weitere RCT's die adäquate Vitamin-D-Dosis zu ermitteln, da oftmals recht geringe Dosen genutzt würden. Höhere Dosen von 2 000 bis 4 000 IU Vitamin D pro Tag seien als sicher anzusehen und sollten erprobt werden [279]. Auch Mohr et al. [193] halten weitere Forschung für geboten.

Auf drei bemerkenswerte Aspekte sei noch hingewiesen: Erstens, dass die Übersichtsarbeit von Huang et al. [131] bereits eine protektive Wirkung von hohen 25(OH)D-Spiegeln (nicht aber einer Vitamin-D-Aufnahme durch Nahrung oder Supplementierung) bezüglich der Bildung von kolorektalen Adenomen, als Vorstufe kolorektaler Karzinome, zeigt. Somit wurden positive Wirkungen von Vitamin D im gesamten Verlauf des kolorektalen Karzinoms, von den Vorstufen, über die Verminderung der Inzidenz bis zur Verbesserung des Überlebens aufgezeigt [131]. Zweitens wird von Maalmi et al. [177] darauf hingewiesen, dass hohe Vitamin-D-Level für Darmkrebspatienten nicht nur hinsichtlich des Überlebens, sondern auch wegen weiterer Vorteile wie der besseren Verträglichkeit von Chemotherapien von Bedeutung sind. Jedoch wird hier zugleich darauf verwiesen, dass es für Darmkrebspatienten schwierig sei, hohe

Vitamin-D-Level zu halten, da sowohl Operationen durch den oxidativen Stress im Körper wie auch Chemotherapien das Risiko für niedrige Vitamin-D-Spiegel erhöhen [177]. Dementsprechend kommen Maalmi et al. zu dem Schluss, dass eine Vitamin-D-Supplementierung bei Patienten mit kolorektalem Karzinom geboten ist [177]. Drittens ein Hinweis auf eine beachtenswerte Ausnahme unter den Einzelstudien, die die Bedeutung von Confoundern deutlich illustriert: Die Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study [14, 291] hat finnische Raucher als Studienpopulation und zeigt deutlich abweichende Ergebnisse gegenüber den meisten anderen der in den Übersichtsarbeiten inkludierten Studien. Hier kommen zum einen die negativen Auswirkungen des Rauchens auf den 25(OH)D-Spiegel zum Tragen (hierzu auch die Anmerkungen am Ende von Kapitel 2), zum anderen die geringe UV-B-induzierte kutane Vitamin-D-Synthese durch die geografische Lage Finnlands. In den Studien der Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study zeigten sich insgesamt sehr geringe 25(OH)D-Spiegel und nur rund ein Viertel der Probanden hatten 25(OH)D-Spiegel von mehr als 20 ng/ml (50 nmol/l), hier kann ein verstärkter Einfluss von Confoundern nicht ausgeschlossen werden. Ebenso ist eine weitere Einzelstudie aus Finnland [140] in der Metaanalyse von Touvier et al. [269] auffällig: hier besteht aufgrund gesalzenem beziehungsweise geräucherter Fisch als landestypisch wichtigster Vitamin-D-Quelle ein erhöhtes Darmkrebsrisiko.

Die im vorliegenden Umbrella Review herausgearbeiteten Zusammenhänge von Vitamin D und Darmkrebs lassen sich durch in-vitro-Studien plausibel begründen. Das Vorhandensein von VDR, CYP27B1, CYP24A1 als wichtigen Elementen des Vitamins D-Stoffwechsels im Dickdarmgewebe lässt einen Einfluss von Vitamin D vermuten. Dies betonen beispielsweise auch Gaiani et al. in ihrem Review [91]. Wie viele andere Zellen auch können Kolonzellen Zielort von aktiven Vitamin-D-Metaboliten, insbesondere 1,25(OH)D, sein. Ebenso können diese Zellen CYP27B1 exprimieren und besitzen so die Fähigkeit zur lokalen Produktion von 1,25(OH)D [2, 59, 303]. 1,25(OH)D besitzt, schon in der allgemeinen Betrachtung in Kapitel 2 genannte, positive Wirkungen auf Krebserkrankungen, also Vitamin D induzierte Wachstumshemmung und Apoptose von Krebszellen, Inhibierung von Proliferation und Angiogenese, DNA-Reparatur und Immunmodulation [22, 91, 214]. Cross et al. konnten überdies zeigen, dass das für die Umwandlung von 25(OH)D zu 1,25(OH)D benötigte Enzym CYP27B1 auch in Kolonkarzinomzellen heraufreguliert ist, dementsprechend liegt hier ein weiterer Argumentationspunkt für die positive Bedeutung eines hohen 25(OH)D-Spiegels bei kolorektalen Karzinomen vor [64]. Vitamin D ist zudem an der Regulation verschiedener Entzündungsprozesse (COX2 und NF- κ B Signalwege) und an der Ausschüttung von Zytokinen (TNF α , IL1 β , IL6, IL8, IL17, TGF β 1) beteiligt, die im Zusammenhang mit Tumorprogression stehen und die bei Darmkrebspatienten klinische Bedeutung haben [278]. Neben den antikanzerogenen Wirkungen von Vitamin D verweisen Maalmi et al. [177] darauf, dass zusätzlich bei älteren, gebrechlichen

Menschen eine erhöhte Sterblichkeit aufgrund eines sekundären Hyperparathyreoidismus, also der vermehrten Bildung von Parathormon infolge von Vitamin-D-Mangel, vorliegt [237]. In der Zusammenfassung zeigen sich verschiedene Mechanismen, die einen positiven Einfluss von Vitamin D hinsichtlich Darmkrebs plausibel erscheinen lassen.

5.1.5 Bronchialkarzinom

Die Ergebnisse zu Vitamin D und Lungenkrebs zeigen, dass ein guter Vitamin-D-Status hinsichtlich der Prävention wie der Mortalität möglicherweise positive Wirkungen hat. Gleiches gilt für den Zusammenhang zwischen Inzidenz und Aufnahme von Vitamin D. Auch für das größere Risiko für Raucher gibt es Hinweise [172]. Einschränkend ist zu sagen, dass zum Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Aufnahme und Lungenkrebsmortalität nach dem in Kapitel 3 beschriebenen Vorgehen keine Daten zu finden waren (vgl. Tab. 30).

Tab. 30: Ergebniszusammenfassung Bronchialkarzinom (eig. Darstellung)

	Prävention	Mortalität
25(OH)D-Level	5 Übersichtsarbeiten inkludiert (5 mit M.A.) 3 M.A. zeigen sig. Zusammenhänge, 1 M.A. je nach Teilbereich uneinheitlich (⇒ i.S.v. mögl. Risikoreduktion durch höhere 25(OH)D-Level)	7 Übersichtsarbeiten inkludiert (4 mit M.A.) 7 Studien je nach Teilbereich uneinheitlich (sig. inverse Ergebnisse hinsichtl. lungenkrebspezifischer Mortalität (⇒ i.S.v. mögl. Reduktion lungenkrebspezifischer Mortalität durch höhere 25(OH)D-Level)
Vitamin-D-Aufnahme	2 Übersichtsarbeiten inkludiert (2 mit M.A.) 1 M.A. zeigt sig. Zusammenhang (⇒ i.S.v. mögl. Risikoreduktion durch Vitamin-D-Aufnahme)	<i>keine Studien inkludiert</i>

Uneinheitlich wird der Einfluss von Vitamin D auf das Überleben bewertet. Hier bringen Liu et al. Überlegungen vor, die mit umfangreicheren Studien weiter zu untersuchen wären [172]. So wird darauf verwiesen, dass bei den Patienten in den entsprechenden Einzelstudien die Vitamin-D-Spiegel sehr niedrig waren, so dass Vitamin D mutmaßlich keinen Einfluss nehmen konnte. Zudem kommen bei fortgeschrittenen Erkrankungen die Vitamin-D-Wirkungen weniger zum Tragen (Studien mit Patienten im frühen Stadium zeigen bessere Ergebnisse [34]). Ebenso scheinen die unterschiedlichen Typen von Lungenkarzinomen anders auf Vitamin D zu reagieren [121]. Hinsichtlich der Ergebnisse zur Vitamin-D-Aufnahme ergibt sich durch die nicht-signifikanten Ergebnisse von Zhang et al. [306] nur eine Tendenz. Vor allem ist an dieser Stelle noch einmal darauf hinzuweisen, dass die Vitamin-D-Aufnahme über Lebensmittel/ Supplemente nur für einen geringen Teil der Vitamin-D-Aufnahme verantwortlich ist.

Die analysierten Metaanalysen liefern hinsichtlich Risiko und Mortalität beziehungsweise Überleben keine einander grundlegend widersprechenden Ergebnisse. Jedoch gibt es in den Diskussionen aller sechs Metaanalysen [53, 85, 130, 172, 289, 306] durchweg Forderungen nach größeren und besser designten epidemiologischen Studien, um Unklarheiten sowie Teilfragestellungen mit größerer statistischer Power und auch besserer Kontrolle von Confoundern aufzuklären. So kann beispielsweise die Fragestellung zum Zusammenhang von Vitamin D und progressionsfreiem Überleben von Huang et al. [130] aufgrund weniger Einzelstudien (in diesem Fall nur zwei) nicht zufriedenstellend aufgeklärt werden. Ebenso wie die Forderung nach mehr und größeren epidemiologischen Studien wird durchgehend die Forderung nach RCT's aufgebracht, um die Wirkungsrichtung der beobachteten Zusammenhänge zu klären. Vitamin-D-Mangel ist bei Lungenkrebspatienten häufig zu beobachten [163]. Es wird deshalb diskutiert (wie in anderen Bereichen auch), ob Vitamin-D-Mangel als potentiell vermeidbarer Risikofaktor für Bronchialkarzinome [157] gelten kann oder aber als möglicher prognostischer Marker für das Überleben der Patienten [312, 313] genutzt werden kann. Im Rahmen dieser Diskussion tragen Foong et al. [87] Belege zusammen, dass hinsichtlich der Entstehung und der Eindämmung der Lungenkrebsprogredienz Vitamin D eine ursächliche Rolle spielt. Auch Huang et al. [130] thematisieren diese Fragestellung und stellen die Überlegung an, den 25(OH)D-Spiegel als Biomarker beziehungsweise Staging-Merkmal zu nutzen, um die Behandlung von Lungenkrebspatienten besser planen und individualisieren zu können. Protektive Eigenschaften von Vitamin D hinsichtlich Bronchialkarzinomen erscheinen mechanistisch plausibel. In-vitro- und in-vivo-Studien zeigen, dass 1,25(OH)D aufgrund immunmodulierender Wirkungen im Lungenepithel helfen kann, Bronchialkarzinome zu vermeiden [114]. Zudem konnten die schon in Kapitel 2 beschriebenen Vitamin-D-Wirkungen wie Förderung von Apoptose und Zelldifferenzierung sowie die Unterdrückung von Tumorinvasion, Angiogenese und Metastasenbildung auch im Zusammenhang mit Bronchialkarzinomen gezeigt werden [112, 119, 121, 184, 196, 197]. Es gibt auch Studien, die den protektiven Einfluss des Vitamin D bindenden Proteins als zentral herausstellen [275]. Somit sind verschiedene Komponenten des Vitamin-D-Stoffwechsels in Betracht zu ziehen.

Im Bezug auf Bronchialkarzinome und Vitamin D ist besonders auf die Interaktion zwischen dem Rauchen, als Hauptrisikofaktor für Bronchialkarzinome (und Rauchern als Hauptbetroffenen von Bronchialkarzinomen) und dem Vitamin-D-Status zu verweisen. Einerseits verdichtet sich die Evidenz, dass Rauchen zu verminderten Vitamin-D-Leveln führt [299], beispielsweise vermittelt durch Benzo[a]pyren [182]. Dementsprechend bestehen erhöhte Gesundheitsgefahren, da die allgemeinen antikanzerogenen Wirkungen von Vitamin D (vgl. Kapitel 2) in geringerem Umfang zum Tragen kommen [4, 294]. Andererseits haben Tiermodelle mit defizientem 1,25(OH)D-Signalweg eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber chemischen Karzinogenen wie den Bestandteilen von Zigarettenrauch gezeigt [4]. Zigarettenrauch hat somit Einfluss auf

Vitamin-D-Stoffwechsel und -Funktion und andererseits kann Vitamin D auf die Karzinogenität von Zigarettenrauch wirken, zum Beispiel durch entzündungshemmende Wirkungen im durch Zigarettenrauch belasteten Lungengewebe [120, 156]. So zeigte eine Kohortenstudie ein erhöhtes Risiko für tabakassoziierte Krebserkrankungen wie Lungenkrebs für Personen mit Vitamin-D-Mangel [4]. Im Hinblick auf eine mögliche Effektmodifikation durch Rauchen ist die hier recherchierte Datenlage folgendermaßen: Bei Wie et al. [289] ist die Subgruppenauswertung bezüglich Rauchen auf wenige Studien beschränkt und hier zeigt sich nur für Nichtraucher hinsichtlich der Vitamin-D-Aufnahme ein protektiver Effekt. Bei Liu et al. [172] ergibt die Datenauswertung, dass Raucher eine niedrigere Vitamin-D-Aufnahme und niedrigere 25(OH)D-Level aufweisen. Es zeigt sich hier nur bei Nichtrauchern ein inverser Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Aufnahme und dem Lungenkrebsrisiko. Bezüglich ex-Rauchern zeigen die Daten von Liu et al. [172] einen positiven Trend im Vergleich zu Rauchern. Dies stützt die Hypothese, dass sich bei Einstellung des Rauchens die Funktionen von Vitamin D regenerieren.

Hinsichtlich des Risikos für Bronchialkarzinome ist mit Blick auf Vitamin D ein weiterer Aspekt beachtenswert, so werden niedrige 25(OH)D-Spiegel mit einem erhöhten Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 in Verbindung gebracht [3, 78] (wobei die Datenlage im Überblick uneinheitlich ist [179]) und Diabetes mellitus Typ 2 wiederum wird als unabhängiger Risikofaktor für Bronchialkarzinome in Betracht gezogen [159]. So besteht unter Umständen ein weiterer Wirkungsweg.

Da zum Lungenkrebs einige Metaanalysen recherchiert werden konnten, kann an dieser Stelle auf die Herausforderungen für die Bewertung der Studien im Rahmen eines Umbrella-Reviews hingewiesen werden. Beispielhaft zeigt dies die Kritik der Metaanalyse von Chen et al. [53] an der Metaanalyse von Zhang et al. [306]. Unterschiedliche Annahmen (linearer vs. nicht-linearer Zusammenhang zwischen Vitamin D und Lungenkrebs-Risiko und die Herangehensweise als Dose-Response-Analyse im Vergleich zur Bewertung der höchsten mit der niedrigsten Kategorie) erschweren die zusammenfassende Bewertung im Rahmen des Umbrella-Reviews. Auch die teils starke Heterogenität in den Metaanalysen ist zu beachten, insbesondere im Hinblick auf sehr unterschiedliche Follow-up-Zeiten oder unterschiedliche Vitamin-D-Messzeitpunkte/-verfahren der zugrunde liegenden Einzelstudien. Dies wird verdeutlicht durch die Studien von Sun, Brumpton et al. [262] beziehungsweise Sun, Langhammer et al. [261]. In ein und derselben Studienpopulation (HUNT-Studie) kommen beide Studien aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns (Mendelsche Randomisierung vs. Fall-Kohorten-Studie) zu unterschiedlichen Ergebnissen [153].

5.2 Entitätsübergreifende Diskussion der Ergebnisse

Die Bewertung der in Kapitel 4 dargestellten Übersichtsarbeiten im Rahmen dieses Umbrella Reviews wird durch eine Vielzahl methodischer Herausforderungen erschwert, die sich über weite Strecken entitätsübergreifend präsentieren. Diese Herausforderungen und ihr Einfluss auf die Interpretation der Ergebnisse werden im Folgenden diskutiert. Dabei betrachten die Teilkapitel 5.2.1 bis 5.2.8 die Ebene der Einzelstudien innerhalb der inkludierten Reviews, die Abschnitte 5.2.9 und 5.2.10 die Reviews selbst. Beide Betrachtungsebenen bilden Herausforderungen für die Erstellung und Interpretation von Umbrella Reviews wie beispielsweise Belbasis et al. [26] in ihrer Handreichung zur Erstellung von Umbrella Reviews betonen.

5.2.1 Unterschiedliche Designs der Einzelstudien in den Reviews

Als zentrales methodisches Problem erschweren die verschiedenen Studiendesigns in den Einzelstudien die Interpretation der eingeschlossenen Übersichtsarbeiten und damit auch die Interpretation der Befunde in diesem Umbrella Review. Je nach Studiendesign sind Messzeitpunkte und Studienpopulationen unterschiedlich, so dass die Ergebnisse verschiedener Studien mit Bedacht verglichen werden müssen. Gemäß den Einschlusskriterien (vgl. 3.2.2) mussten die in diesem Umbrella Review enthaltenen Übersichtsarbeiten mindestens zwei Kohortenstudien oder RCT's enthalten. Neben diesen beiden Studientypen sind die eingeschlossenen 41 Übersichtsarbeiten vor allem von Fall-Kontroll-Studien (insbesondere vom Untertyp der eingebetteten Fall-Kontroll-Studie) geprägt (vgl. Tab. 5).

Da Krebserkrankungen trotz ihrer großen Bedeutung recht seltene Erkrankungen sind und aufgrund der Tatsache, dass Fall-Kontroll-Studien einfach und kostengünstig umzusetzen sind [146], ist die Häufigkeit dieses Studientyps nicht verwunderlich. Grundlegend erbringen prospektive Studien (wie RCT, Kohortenstudien, eingebettete Fall-Kontroll-Studien) zuverlässigere Ergebnisse. Denn diese Studiendesigns vermeiden das Problem des „Recall Bias“. Dieser kann in Fall-Kontroll-Studien auftreten, da es für Probanden schwierig ist, im Rückblick beispielsweise Fragen zu Ernährung oder Sonnenbestrahlung zu beantworten. Insbesondere Mitglieder der Kontrollgruppe haben, da sie die betrachtete Erkrankung ja nicht haben, weniger Anreiz sich zu erinnern als die von der Erkrankung betroffenen Fälle [146]. Die Interpretation des Vitamin-D-Status zeigt ein weiteres Problem retrospektiver Studien. Denn bei Fall-Kontroll-Studien wird der Vitamin-D-Status erst mit oder nach der Krebsdiagnose erhoben, denn erst dann werden die Patienten in die Studie eingeschlossen. Somit sind diese Studiendesigns anfällig für Reverse Causation, also umgekehrte Kausalität. Denn der Vitamin-D-Spiegel kann durch die Krebserkrankung selbst oder Begleitumstände der Erkrankung (z. B. Hospitalisierung, Ernährungsumstellung) beeinflusst sein. Ein niedriger Vitamin-D-Spiegel wäre demnach

nicht Grund, sondern Folge der Krebserkrankung. Dies wird in verschiedenen der eingeschlossenen Übersichtsarbeiten [81, 192, 268, 296] diskutiert. Ebenso in neueren, hier nicht inkludierten, Übersichtsarbeiten wie beispielsweise bei Sluyter et al. [255]. Dass die Beziehung zwischen Vitamin D und Krebs durch Reverse Causation geprägt ist, ist auch die Schlussfolgerung der, hier ausgeschlossenen, Übersichtsarbeit von Autier et al. [19] und der ebenfalls kritischen Arbeit von Reijven und Soeters [227]. Es wird dementsprechend in verschiedenen der hier vorgestellten Übersichtsarbeiten festgestellt, dass Fall-Kontroll-Studien oft einen Zusammenhang zwischen niedrigen 25(OH)D-Leveln und der Inzidenz zeigen [81, 93, 149]. Gandini et al. stellen klar, dass bei Kohortenstudien und eingebetteten Fall-Kontroll-Studien die Probenentnahme (oder auch die Messung der Vitamin-D-Aufnahme) deutlich vor der Diagnose liegt und somit das gemessene Vitamin-D-Level nicht auf die Krebserkrankung zurückzuführen ist [93]. Dafür aber ist bei prospektiven Studien die Vorlaufzeit zwischen Probenentnahme und Diagnose zu beachten und gegebenenfalls in Metaanalysen danach zu adjustieren ([105, 107, 126], hierzu mehr unter 5.2.2). Gandini et al. fordern für Beobachtungsstudien andere Designs (verschiedene Messpunkte für 25(OH)D und längere Follow-ups) [93]. Fall-Kontroll-Studien sind bei seltenen Erkrankungen und Erkrankungen mit langer Latenzzeit ein effizientes Studiendesign [75, 126, 146]. Die zuvor genannten Nachteile müssen jedoch bei der Ergebnisinterpretation beachtet werden.

Grundsätzlich stoßen Beobachtungsstudien, egal ob prospektiv oder retrospektiv, an ihre Grenzen, wenn es darum geht, Kausalität aufzuzeigen [55, 75, 92, 143]. Aus diesem Grund überrascht es nicht, dass (über alle Entitäten) sehr viele Autoren der eingeschlossenen Übersichtsarbeiten RCT's fordern, um den kausalen Einfluss von Vitamin D zu klären [93, 126, 128, 145, 162, 176, 177, 192, 218, 232, 256, 279].

Gleichzeitig zeigt sich aber auch, dass die bereits durchgeführten Vitamin-D-RCT's verschiedene methodische Probleme aufweisen, die es ebenfalls schwierig machen, eindeutig die Wirkungen von Vitamin D hinsichtlich Krebs zu zeigen. Eine Zusammenfassung der Kritik an bisherigen RCT's [23, 178, 241] liefern Vaughan-Shaw et al. [279]: Erstens, viele der Probanden sind zur Baselinemessung ohne Vitamin-D-Defizit, so dass auch kein entsprechender Gesundheitseffekt durch Vitamin-D-Supplementierung gezeigt werden kann (diskutiert wird dieser Aspekt in verschiedenen Reviews [37, 255, 309]; hierbei insbesondere Kritik an VIDA-, VITAL-Trials durch Lips et al. [168], Sluyter et al. [240, 255] oder Fassio et al. [83] oder die Kritik von Maalmi et al. [177] an Trial NCT02603757)). Zweitens, "off-protocol" Vitamin-D-Supplementierung in den Kontrollgruppen (z. B. im Bezug auf Brustkrebspatientinnen bei Cescon et al. [48] besprochen). Drittens, geringe statistische Power (in der Metaanalyse bei Vaughan-Shaw et al. lediglich Einzelstudien mit < 500 Fällen und in der gesamten Metaanalyse lediglich 815 Fälle). Viertens, deutliche genetische Heterogenität unter den Probanden. Fünftens, keine

Beachtung der natürlichen UV-B-Bestrahlung (aufgrund geografischer Breite des Wohnorts oder von Outdoor-Aktivitäten).

Weitere Kritikpunkte an Vitamin-D-RCT's sind:

- Geringe Vitamin-D-Dosierungen: Dosen von 400 IU/Tag werden von den Reviews in der vorliegenden Arbeit, aber auch neueren Reviews als zu gering kritisiert, um Wirkungen jenseits der Knochengesundheit zu zeigen [51, 81, 108, 176, 255]. Mohr et al. nennen 1 000 IU/Tag bei Lappe et al. [158] angemessen und fordern RCT mit den maximal von der National Academy of Sciences [198] empfohlenen 10 000 IU/Tag [192] (als neueres RCT arbeitet die D2dCA-Studie mit 4 000 IU/Tag [50]).
- Kurze Follow-up Zeiten von Vitamin-D-RCT's werden ebenfalls kritisiert. Hier die Begründung von Keum et al. [147], warum sie nur RCT's mit Follow-up Zeiten von mehr als einem Jahr in ihrem Review berücksichtigen.
 - (1) in einem Jahr nach Beginn der Supplementierung entdeckte Krebserkrankungen sind mutmaßlich zum Studienbeginn schon bestehende, aber unentdeckte Erkrankungen;
 - (2) ähnliches für die Mortalität: Mortalität innerhalb eines 1-Jahres Follow-up resultiert mutmaßlich aus zu Studienbeginn undiagnostizierten und bereits metastasierten Krebserkrankungen;
 - (3) bis sich 25(OH)D-Level nach Beginn einer Supplementierung in einem Gleichgewicht einpendeln, brauche es rund drei bis sechs Monate.

Grundlegend steht die Frage im Raum, ob RCT's zu der Thematik überhaupt ethisch vertretbar sind, wenn man Krebspatienten mutmaßlich hilfreiches Vitamin D im Zuge der Zuordnung zur Kontrollgruppe vorenthalten würde (unter anderem bei Rose et al. [232] benannt). Somit stehen Wissenschaftler bei der Konzeption adäquater RCT's vor großen Herausforderungen [142, 311]). Als Folge der genannten Probleme, insbesondere fehlender statistische Power und zu geringer Follow-up Zeit, schließen Hossain et al. (trotz ihrer Forderung nach RCT's) die bis dahin verfügbaren RCT's aus ihrer Metaanalyse zu Vitamin D und Brustkrebs explizit aus [126].

5.2.2 Zeitpunkt der Probenentnahme

Der Zeitpunkt der Probenentnahme wurde bereits unter 5.2.1 thematisiert. Diesem Punkt sind aber weitere Überlegungen jenseits des Studiendesigns zu widmen. Denn die Interpretation der Ergebnisse der Einzelstudien wird dadurch erschwert, dass eine einmalige Messung des Vitamin-D-Status (wie in vielen Studien üblich) unter Umständen kein klares Abbild des Vitamin-D-Status einer Person darstellt [177]. Ebenso ist bei nur einer Vitamin-D-Messung kritisch, dass viele Faktoren die das 25(OH)D-Level mitbestimmen im Zeitverlauf variabel sind. Dies

gilt beispielsweise für den BMI, körperliche Aktivität, Ernährung und natürlich das Alter [189]. Hierauf verweisen Hu et al. [128] oder Kim und Je [149]. Demnach ist es fraglich, wie aussagekräftig die Ergebnisse von Studien wie Albanes et al. [9] mit 20 Jahren oder Meyer et al. [185] mit 16 Jahren Follow-up Zeit sind (beide Studien in zwei Metaanalysen zum Prostatakarzinom [94, 297] inkludiert). Dies führt zu Kritik, dass eine einmalige Messung nicht den langfristigen Vitamin-D-Status wiedergebe ([307]; Grant empfiehlt deshalb in Kohortenstudien eine Probenentnahme alle zwei Jahre [107] und befürwortet Fall-Kontroll-Studien aufgrund der Nähe der Messung zur Diagnose [105]). Hu et al. [128] verweisen jedoch auf McKibben et al. [183] nach denen das 25(OH)D-Niveau dauerhaft recht konstant bleibt. Des Weiteren sind die jahreszeitbedingten Schwankungen des 25(OH)D-Spiegels zu berücksichtigen ([67], vgl. 5.2.3).

Für Studien mit Krebspatienten, also insbesondere bei der Untersuchung der Mortalität, verweisen Maalmi et al. [176, 177] auf im Krankheitsverlauf abnehmende 25(OH)D-Level (durch OP, Chemotherapie, Aufenthalte in Innenräumen). Ebenso verweisen sie auf die Schwierigkeit für Krebspatienten einen ausreichenden 25(OH)D-Spiegel zu halten. Für die Messung nach der Diagnose spricht allerdings, dass so genau die Gruppen identifiziert werden können, die aufgrund eines Mangels besonders von einer Vitamin-D-Supplementierung profitieren könnten [176, 177, 268].

Ein dritter Aspekt bezüglich der Probenentnahme wird ebenfalls von Hu et al. [128] aufgeworfen: die Krebsdiagnose kann für Patienten Anlass für eine Vitamin-D-Supplementierung sein und verschiedene Abstände zwischen Diagnose und Messung in verschiedenen Einzelstudien können das Ergebnis von Studien verzerren.

Für Transparenz hinsichtlich dieser Problematik sorgen Xu et al. [298], die explizit Studien mit 25(OH)D-Messung zur oder zumindest nahe der Diagnose betrachten. Dies schafft Transparenz, die sonst in den Reviews fehlt (Song et al. [256] bieten immerhin noch eine entsprechende Subgruppenanalyse).

5.2.3 Allgemeine Confounder

Die inkludierten Übersichtsarbeiten verweisen entitätsübergreifend auf eine Anzahl möglicher Confounder im Zusammenhang zwischen Vitamin D und Krebs und merken in ihren Diskussionen an, dass die verschiedenen Einzelstudien unterschiedlich auf mutmaßliche Confounder adjustiert sind. So wird für die Autoren der systematischen Übersichtsarbeiten die Beurteilung der Studienlage schwierig und der unterschiedliche Umgang mit Confoundern sorgt für große Heterogenität in den Übersichtsarbeiten. Die am häufigsten genannten Confounder werden im Folgenden besprochen.

Jahreszeit bei Vitamin D Messung

Häufig diskutiert wird der Einfluss der Jahreszeit der Probenentnahme für den Vitamin-D-Status [78, 81, 93, 128, 268, 269, 297]. Die Jahreszeit ist von Bedeutung, da der 25(OH)D-Level im Jahresverlauf variiert [67]. Deutlich thematisieren Xu et al. [297] das Thema mit Verweis auf Meyer et al. [185]: Proben aus Sommer/Herbst bestätigten den positiven Zusammenhang hoher Vitamin-D-Level und Prostatakarcinomen, Proben aus der Winterzeit dagegen nicht. Ähnlich Estébanez et al. [81], die am Beispiel der „Nurses Health Study“ [79] zeigen, dass der inverse Zusammenhang zwischen Vitamin D und Brustkrebs nur bei im Sommer genommenen Proben besteht.

UV-B-Bestrahlung

Auch eine fehlende Kontrolle der UV-B-Bestrahlung der Probanden in den Einzelstudien wird als Problem genannt [94, 100]. Auf die entsprechenden Messprobleme und deren Bedeutung für epidemiologische Studien weisen Davand et al. [66] hin. Dies ist nicht nur von Bedeutung wegen der mit der UV-B-Strahlung einhergehenden kutanen Vitamin-D-Synthese, sondern auch weil es Vermutungen zu Vitamin-D-unabhängigen Gesundheitswirkungen von Sonnenbestrahlung gibt [10, 115, 181, 229].

Tumorstadium

Bei Studien mit Krebspatienten ist die Rolle des Tumorstadiums ein weiterer Confounder, der unterschiedlich gehandhabt wird und so die Interpretation verschiedener Studien erschwert. So zeigt beispielsweise die Übersichtsarbeit von Li et al. [162] eine größere Heterogenität, da eine dort inkludierte Studie mit Patienten mit metastasierten kolorektalen Karzinomen [203] keinen Zusammenhang zeigt (HR=0,94 (95% CI 0,72-1,23) und so den zusammengefassten Risikoschätzer dieser kleinen Metaanalyse deutlich beeinflusst. An diesem Beispiel zeigt sich die Bedeutung weiterer Forschung und einer differenzierteren Betrachtung gemäß Tumorstadium. Denn es gibt die Vermutung, dass im Zuge von Tumorprogression und Metastasierung Mechanismen wirken, auf die Vitamin D keinen Einfluss mehr nehmen kann.

Lebensstil (allgemein)

Die Ausklammerung des Lebensstils im Allgemeinen als Confounder kann im sogenannten „Healthy User Bias“ [250] münden. Dies bedeutet, dass Personen mit einem „gesunden Lebensstil“ (ausreichend Bewegung, Nichtrauchen, gesunde Ernährung) zumeist ausreichende Vitamin-D-Level haben (gegebenenfalls auch aufgrund Supplementierung), aber eben aufgrund ihres gesunden Lebensstil auch ein niedrigeres Krebsrisiko [126, 145].

Nahrungsaufnahme und Supplementierung von Vitamin D

Eine fehlende Kontrolle nach Nahrungsaufnahme und Supplementierung von Vitamin D wird verschiedentlich als Confounder genannt [94, 100, 126, 145]. Dies gilt auch für den, oben beschriebenen, „Healthy User Bias“ und die damit möglicherweise verbundene Vitamin-D-Supplementierung.

Ein weiteres Problem in diesem Zusammenhang ist die korrekte Messung der Vitamin-D-Aufnahme (in der Nahrung wie im Rahmen einer Supplementierung), insbesondere in bevölkerungsweiten Studien [117, 126, 145, 269]. Kanellopoulou et al. verweisen darauf, dass die üblichen Fragebögen zu Nahrungsdokumentation nicht genau genug seien, um Dosis oder Einnahmeregime zu erfassen. Ebenso ist bei der Ernährung die Möglichkeit eines Recall Bias und nicht zuletzt die Abgrenzung der Wirkungen verschiedener Supplemente und Einfluss anderer Lebensstilfaktoren (körperlicher Aktivität, Rauchen) zu beachten [145]. Darüber hinaus geben Estébanez et al. zu bedenken, dass Supplemente weitere protektive Inhaltsstoffe beinhalten können [81].

Unter möglichen Nahrungssupplementen nimmt Calcium aufgrund der engen Bindung von Vitamin D- und Calciumstoffwechsel eine besondere Rolle ein. Auf das Problem der in den Einzelstudien nicht erfassten Calcium-Aufnahme weisen einige der Übersichtsarbeiten hin [126, 131, 269].

Für die teilweise fehlenden Zusammenhänge der Vitamin-D-Aufnahme und Krebs geben verschiedene Autoren zu bedenken, dass deren Einfluss schwer zu messen sei, da die Aufnahme von Vitamin D über die Nahrung oder Supplemente gegenüber der kutanen Vitamin-D-Synthese nachrangig sei [51, 126].

Für die Beurteilung der Vitamin-D-Wirkung auf die untersuchten Tumorentitäten sind neben methodischen Aspekten auch mögliche Unterschiede in der Wirkung von oral substituiertem Vitamin D im Vergleich zu kutan synthetisierten Vitamin-D-Metaboliten zu beachten. Erst kürzlich wurde von Slominski et al. [254] in der Haut die Synthese von mehreren biologisch wirksamen Vitamin-D-Metaboliten unter UV-Einfluss nachgewiesen, die bereits aus der Vitamin D Vorstufe 7-DHC gebildet werden, und die deshalb voraussichtlich nicht nach oraler Substitution mit Vitamin D entstehen. Dazu gehören beispielsweise mehrere Tachysterol-Metabolite, die nicht nur an den VDR, sondern auch an den Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor (AhR), Leber X Rezeptor (LXR) und Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor gamma (PPAR γ) binden und aktivieren. Diese Untersuchungen sprechen für zusätzliche biologische Wirkungen der unter UV-Einfluss in der Haut gebildeten Vitamin-D-Metabolite im Vergleich mit oral substituiertem Vitamin D [254].

BMI

Ein weiterer potenzieller Confounder, der in den Einzelstudien unterschiedlich (oder gar nicht) betrachtet wird, ist Übergewicht (zumeist gemessen durch den BMI). Zum einen ist erhöhtes Körpergewicht Risikofaktor für verschiedene Krebserkrankungen, hierzu zählen die in dieser Arbeit betrachteten Entitäten (mit Ausnahme des Bronchialkarzinoms) [27, 89, 154, 266]. Zum anderen zeigen adipöse Personen verbreitet Vitamin-D-Mangel und eine reduzierte Verfügbarkeit von Vitamin D [187, 295]. Dementsprechend wird ein möglicher Zusammenhang zwischen BMI, niedrigen Vitamin-D-Spiegeln und Krebs diskutiert [155, 188]. Zheng et al. nennen eine BMI-Kontrolle (bzw. Ausschluss von adipösen Probanden) als Voraussetzung für die erfolgreiche Konzeption von Vitamin-D-RCT's [311]. Jedoch beklagen Autoren von Übersichtsarbeiten wie Rose et al. [232], dass relevante Risikofaktoren wie eben der BMI für Brustkrebs in den Einzelstudien uneinheitlich kontrolliert wurden. Kim und Je [149] zeigen, dass der inverse Zusammenhang zwischen Vitamin D und dem Brustkrebsrisiko stärker wurde, nachdem die Metaanalyse nur mit Studien gerechnet wurde, die auf BMI und körperliche Aktivität kontrollierten.

Körperliche Aktivität

Ähnlich wie Übergewicht (s. vorhergehender Abschnitt), gilt ein Mangel an körperlicher Aktivität als Risikofaktor für Krebs [89] wie auch für Vitamin-D-Mangel, da aktive Menschen mutmaßlich mehr Zeit im Freien verbringen als inaktive Menschen [39].

Wie erwähnt, zeigt die Diskussion von Kim und Je [149], dass der inverse Zusammenhang zwischen Vitamin D und Brustkrebsrisiko stärker wurde, nachdem die Metaanalyse nur mit Studien gerechnet wurde, die auf BMI und körperliche Aktivität kontrollierten. Auch Rose et al. [232] weisen in diesem Zusammenhang darauf hin, dass relevante Risikofaktoren (körperliche Aktivität, Gewichtsstatus) für Brustkrebs in den Einzelstudien in ihrem Review uneinheitlich kontrolliert wurden.

Bewegung ist zudem ein Faktor, der im Hinblick auf Reverse Causation in Betracht zu ziehen ist: Krebspatienten mit besserer Prognose sind aktiver, mehr draußen und weisen deswegen einen besseren Vitamin-D-Status auf. Dementsprechend wird Forschungsbedarf zur Kausalität gesehen [149, 268]. Neben Verhaltensweisen wie Rauchen und Alkohol ist auch Bewegung ein Teil eines möglichen „Healthy User Bias“ (s. oben; auch von Kannelopoulou et al. [145] thematisiert).

(Supportiv-) Therapien

Ein weitere möglicher Confounder der das Ergebnis bei Studien mit Patienten verzerrt, sind fehlende Angaben zu den (Supportiv-) Therapien die die Patienten erhalten. Diesen Punkt diskutieren Vaughan-Shaw et al. [279] und Kannelopoulou [145].

5.2.4 uneinheitliche 25(OH)D-Kategorien

Ein weiteres Problem für die Bewertung der Ergebnisse, sind uneinheitliche 25(OH)D-Kategorien in den einzelnen Studien, die den Reviews zugrunde liegen. Einerseits variieren die Einteilungen (teils Quintile, teils Quartile, etc.), andererseits variiert auch die Höhe der Kategorien in den einzelnen Studien. Zum Beispiel ist im Rahmen der Metaanalyse von Maalmi et al. [177] die „höchste“ Kategorie der Studie von Zgaga et al. [305] ein 25(OH)D-Spiegel von mehr als 33 nmol/l (und damit nur rund die Hälfte des „höchsten“ Quintils bei Chen et al. [51]), wohingegen die tiefste Kategorie in der Studie von Tretli et al. [271] bis 46 nmol/l reicht. Sehr gut aufbereitet ist die Thematik in der Metaanalyse von Rose et al. [232], in dieser zeigt Tabelle 2 die Kategorien der Einzelstudien. Inkludiert bei Rose et al. ist die Studie von Vrieling et al. [284] die ab 22 ng/ml von einem „hohen“ 25(OH)D-Spiegel sprechen. 22 ng/ml sind dagegen in den ebenfalls eingeschlossenen Studien von Hatse et al. [116] „low“ und bei Goodwin et al. [103] „insufficient“. Des Weiteren unterscheidet sich auch die Anzahl der Kategorien zwischen den Studien (wieder als Beispiel Rose et al. [232]: zwei Kategorien bei Hatse et al. [116] gegenüber vier bei Tretli et al. [271]). Solche Unterschiede erschweren die Vergleichbarkeit und stellen die Autoren von Metaanalysen vor methodische Herausforderungen. Estébanez et al. [81] verweisen explizit auf dieses Problem und betrachten in ihrer Metaanalyse nur die jeweils höchste gegenüber der jeweils niedrigsten Kategorie. Kim und Je [149] diskutieren das Problem ebenfalls, sie können jedoch in ihrer Dosis-Wirkungs-Analyse und ihrer Sensitivitätsanalyse zeigen, dass ihre Ergebnisse robust sind. Auch Hu et al. [128] thematisieren das Problem und berechnen eine Dose-Response-Analyse um die unterschiedlichen Kategorisierungen der Einzelstudien zu umgehen. Ebenso verwerfen Gandini et al. [93] „highest vs. lowest“ und bevorzugen eine Dose-Response-Analyse.

5.2.5 25(OH)D-Baseline in den einzelnen Studien

In Anknüpfung an 5.2.4 sei noch auf 25(OH)D-Baseline-Unterschiede in den unterschiedlichen Einzelstudien verwiesen. Rose et al. [232] zeigen, dass zwischen 10 und 45 Prozent der Studienpopulationen in den dort inkludierten Einzelstudien ausreichende 25(OH)D-Level (> 30 ng/ml) aufweisen. In diese Richtung geht auch die unter 5.2.1 beschriebene Kritik an verschiedenen Vitamin-D-Supplementierungsstudien. Maalmi et al. verweisen als Beispiel hierfür auf den Trial NCT02603757 der Probanden mit einem 25(OH)D-Baselinelevel von 130 nmol/l einschloss. Hier ist fraglich, ob eine Vitamin-D-Supplementierung noch einen Gesundheitsnutzen erbringt [177].

5.2.6 Einfluss der 25(OH)D-Messmethode

Die verschiedenen Möglichkeiten zur Messung des 25(OH)D-Levels sind ein weiterer Problembereich, der die Auswertung von Studien in Übersichtsarbeiten und dann wiederum in Umbrella Reviews erschwert. Es gibt verschiedene Messmöglichkeiten für die Messung des 25(OH)D-Spiegels. Die Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC/MS, HPLC-MS) gilt als Goldstandard, jedoch werden auch verbreitet Immunassays genutzt. Der hinsichtlich Vitamin-D-Wirkungen kritische Aufsatz von Reijven und Soeters [227] verweist auf dieses Problem.

Pilz et al. [218] behandeln das Problem in ihrer Diskussion ausführlich und verweisen auf die schlechte Vergleichbarkeit der häufig genutzten Immunassays [45, 82]. Auffällig nach Angaben der Autoren ist, dass die beiden Studien in ihrem Review, die Massenspektrometrie nutzten [46, 186], deutlicher einen positiven Zusammenhang zwischen Vitamin D und Krebsmortalität zeigen konnten, als die Studien mit Immunassays [218, 264]. Wie Pilz et al. verweisen auch Ekmekcioglu et al. auf die Labormethode als möglichen Grund für U-förmige Zusammenhänge, also wieder zunehmendes Risiko ab einem bestimmten 25(OH)D-Messwert [78]. Weitere Autoren diskutieren ebenfalls die unterschiedlichen Messmethoden [93, 94, 100, 264]. Maalmi et al. sorgen in ihrem Review dahingehend für Transparenz, dass sie die Messmethoden im Rahmen der Einzelstudien auflisten (dies aber in Folge nicht weiter diskutieren) [177]. Einen weiteren Aspekt hinsichtlich der 25(OH)D-Messmethode greifen Xu et al. [297] mit einer Subgruppenanalyse nach Messung der 25(OH)D-Konzentration in Serum beziehungsweise Plasma auf. Hier zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Level und dem Risiko für Prostatakrebs bei den Studien mit Messung im Serum (OR=1,20; 95% CI=1,01–1,42, P=0,042) und kein signifikanter Zusammenhang bei den Studien mit Plasma-Messung [297]. Mutmaßlich ist also auch der Einflussfaktor Messmethode bei der Interpretation vom Studienergebnissen zu beachten.

5.2.7 25(OH)D als Messwert für Vitamin-D-Spiegel

Sofern untersucht, herrscht in den eingeschlossenen Übersichtsarbeiten Einigkeit, dass 25(OH)D ein geeigneter Wert zur Bestimmung des Vitamin-D-Spiegels ist. Versuche, die aktive Form des Vitamin D, 1,25(OH)D, als Messwert heranzuziehen [51, 81] zeigten im jeweiligen Kontext keine Zusammenhänge. Nach Angaben der Autoren mutmaßlich aufgrund der Tatsache, dass der 1,25(OH)D-Spiegel sehr strikt reguliert wird und von anderen Faktoren wie Parathormon-, Calcium-, Phosphatspiegel beeinflusst wird [51]. Dies wird von weiteren Studien [81, 149] bestätigt. Diese geben zudem zu bedenken, dass die Halbwertszeit von 1,25(OH)D nur 3-6 Stunden beträgt und dass auch die im Plasma gemessenen 1,25(OH)D-

Level nicht dem 1,25(OH)D-Level im Zielgewebe entsprechen, da die Hydroxylierung zu 1,25(OH)D auch autokrin stattfinden kann [81].

Dementsprechend wird konstatiert, dass 25(OH)D der bessere Messwert für den Vitamin-D-Status ist. Kritiker geben bemerken, dass 25(OH)D insofern problematisch ist, da es nur ein indirektes Maß ist und der Spiegel des bioaktiven 1,25(OH)D unklar bleibt [227].

5.2.8 Berichtsqualität der Einzelstudien

Als letzter Punkt mit Blick auf die Einzelstudien im Rahmen der genutzten Reviews ein Hinweis auf deren Reporting-Qualität. Diese variiert zum Teil deutlich und erschwert so den Autoren von Reviews die Zusammenfassung der Evidenz. Zum Beispiel durch unklare Angaben auf welche Confounder kontrolliert wurde. Mit diesem Problem setzen sich Rose et al. oder Maalmi et al. [177, 232] intensiver auseinander. Buttigliero et al. beschreiben den Problemkomplex auch in ihrer Diskussion: „Of particular relevance are the problems we encountered with identifying all studies, with assessing the risk for bias in each study because of poor reporting, and with determining the presence of residual confounding. Even more importantly, we needed to take into account multiplicity of analyses and selective reporting and publication [...]“ [41]. Auf der Ebene der Reviews besteht dieses Problem ebenfalls und spielt für den Umbrella Review eine bedeutende Rolle (vgl. folgender Abschnitt).

5.2.9 Berichtsqualität der Übersichtsarbeiten

Eine Herausforderung bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit war die Berichtsqualität der eingeschlossenen Übersichtsarbeiten. Dies ist ein grundlegendes Problem für Umbrella Reviews, da deren Qualität wiederum von der Qualität der einzelnen Übersichtsarbeiten abhängt [26, 58]. Insbesondere bei älteren Reviews zeigte sich eine Parallelität von verschiedenen Methoden und Fragestellungen. Beispielhaft sei der Review von Buttigliero et al. [41] genannt. Dieser betrachtet verschiedene Entitäten, teils werden Metaanalysen gerechnet, teils qualitativ berichtet. Dazu kommen noch die unter 5.2.8 beschriebenen Probleme der Reviewautoren mit den zugrundeliegenden Einzelstudien. Aufgrund dieser Probleme wird nicht nur die Interpretation der Ergebnisse, sondern auch die Beurteilung der Ein-/Ausschlusskriterien für die Autoren von Umbrella Review schwierig. Als Beispiel sei der in dieser Arbeit öfter genannte und häufig kontrovers diskutierte Aufsatz von Autier et al. [19] aufgeführt. Dieser wurde nicht in diesen Umbrella Review eingeschlossen, da er sowohl einen Review von einzelnen Studien darstellt (was den Einschlusskriterien entspricht) aber auch gleichzeitig einen Review von anderen Metaanalysen (also in der Art eines Umbrella-Reviews, was ein Ausschlusskriterium ist). Ein weiteres Beispiel: Giammaco et al. [99] nennen in der Zusammenfassung ihres Papers

als Methode „systematic review“, das Paper zeigt aber keine Kennzeichen eines systematischen Reviews.

Ein spezifisches Problem im Zusammenhang mit der Berichtsqualität ist die Rolle von Calcium. So war in verschiedenen Ergebnistabellen einzelner Reviews nicht klar erkennbar, ob die in den Review eingeschlossenen Studien nur Vitamin D nutzten oder auch Vitamin D *plus* Calcium (was Ausschlusskriterium wäre). Bei Vaughan-Shaw et al. [279] heißt es beispielsweise im Titel „Vitamin D Supplementation...“, jedoch schließt dieser Review aber auch Studien mit Vitamin D plus Calcium ein (z. B. Wactawski-Wende et al. [286]), die wiederum in anderen Reviews als Vitamin-D-Studien ohne den Hinweis auf Calcium geführt werden (zum Beispiel bei Ekmekcioglu et al. [78]). Ein ähnliches Problem liegt bei Liu et al. [172] vor: hier steht Vitamin D im Titel, bei der Betrachtung der Vitamin-D-Aufnahme finden sich aber auch Studien mit Calcium-Aufnahme (ohne, dass die Calcium-Aufnahme dann in der Übersicht der inkludierten Studien genauer spezifiziert wird. Ebenso bleibt unklar, ob Vitamin D *und* Calcium oder Vitamin D *oder* Calcium gemeint sind). Ähnlich gelagert ist das Problem bei Reviews, die auch Wirkungen von Sonnenbestrahlung mit einbeziehen, etwa die Studie von Edvardsen et al. [76], die bei Song et al. [257] inkludiert ist.

Ein weiterer Problembereich sind die Ergebnistabellen der Übersichtsarbeiten, wie beispielsweise bei Touvier et al. [269]. Die Anzahl der eingeschlossenen Studien stimmt nicht immer mit Anzahl der angegebenen Verweise überein oder Fallzahlen sind nicht korrekt berichtet, was die Nachvollziehbarkeit der Schlüsse der Übersichtsarbeiten erschwert.

Die Defizite in der Darstellung (und Systematik) der Übersichtsarbeiten, insbesondere der älteren, zeigen sich auch in den Wertungen des AMSTAR 2-Tools. Die einzigen beiden als „High“ eingestuft Studien stammen aus 2019 [243] und 2020 [279]), hierzu siehe auch Kapitel 5.3.

5.2.10 Aussagekraft und statistische Power der einbezogenen Übersichtsarbeiten

In den Ergebnissen finden sich zum Teil Übersichtsarbeiten mit nur sehr wenigen Einzelstudien. An dieser Stelle ist demnach die Frage zu stellen, welche Aussagekraft (insbesondere) Metaanalysen in solchen Fällen haben können. Als Beispiele wären hier [100, 126, 130, 145, 279, 307] zu nennen, die mit nur zwei Einzelstudien im Rahmen von Metaanalysen Risikoschätzer errechnen. Diese Studien nennen aber immerhin selbst die begrenzte Anzahl an Einzelstudien als Einschränkung für die Aussagekraft der Ergebnisse.

5.3 Methodendiskussion

Grundsätzlich führt die in Kapitel 3 beschriebene Methodik zum gewünschten breiten Überblick über das Forschungsgebiet „Vitamin D und Krebs“, so dass sich der Ansatz eines Umbrella Review [30] bewährt. Jedoch sind zum gewählten Vorgehen verschiedene kritische Anmerkungen zu machen.

Die erste und bedeutendste Einschränkung ist, dass diese Arbeit als Qualifikationsarbeit mit deutlich weniger Teamwork und gegenseitiger Rücksprache unter mehreren Reviewern entstand, als dies im Rahmen von Bewertungsschemen wie AMSTAR 2 wünschenswert wäre (Punkte 5 und 6 der AMSTAR 2-Checkliste fordern Studienaushwahl und Datenextraktion durch mindestens zwei Reviewer [12]). Stattdessen gab es nur punktuell bei Problemen Unterstützung und Hilfestellung. Dies führt zu weniger Objektivität bei der Literaturrecherche und -auswahl. Ebenso trug dies zu einem (zumindest nach Punkt 4 der AMSTAR 2-Checkliste [12]) unangemessen langen Bearbeitungszeitraum bei.

Darüber hinaus ist festzuhalten, dass Umbrella Reviews auch in aktuellen Aufsätzen noch als „novel methodological approach“ [58] oder „new tool“ [253] beschrieben werden und sich noch keine verbindlichen Vorgaben für die Erstellung von Umbrella Reviews entwickelt haben [58, 236]. Zwar gibt es im Rahmen des Cochrane-Netzwerks Vorgaben für die Erstellung von „Overviews of Reviews“ [222], jedoch ist hier zu beachten, dass mit den strikten und einheitlichen Vorgaben für Cochrane-Reviews eine gute Grundlage für die Zusammenfassung und Bewertung mehrerer Reviews besteht. Ähnlich verhält es sich mit den Leitlinien des Joanna Briggs Institute zur Erstellung von Umbrella Reviews auf Basis von Reviews die der Methodik des JBI folgen [16]. Arbeiten mit heterogener Datengrundlage, wie die vorliegende, haben hier größere Hürden zu meistern, wie in Kapitel 5.2 zu sehen. Die Heterogenität von Einzelstudien und eingeschlossenen Reviews wird häufig als Hindernis für den Umbrella-Review-Ansatz beschrieben. Denn von der Qualität der zugrundeliegenden Studien hängt die Aussagekraft des Umbrella Reviews ab. Belbasis et al. [26] beschreiben das Problem differenziert: Zum einen sei die Validität von Umbrella Reviews abhängig von der Qualität der eingeschlossenen Reviews und Metaanalysen. Zum anderen bestünde nicht nur im Erstellungsprozess des Umbrella Reviews, sondern auch in den Einzelstudien in den einzelnen Übersichtsarbeiten die Möglichkeit für Bias und diese Probleme könnten sich überlagern und schwer aufzuklären sein. Aufgrund dessen erscheint eine verbindliche Vorgehensweise für Umbrella Reviews wichtig. Ein Schritt in diese Richtung wurde im Zeitraum der Erstellung dieser Arbeit abgeschlossen. Die erste Version des PRIOR-Statements (preferred reporting items for overviews of reviews) wurde 2022 veröffentlicht [98].

Für den vorliegenden Umbrella Review wurde, wie in Kapitel 3 angegeben, das PRISMA-Schema als Orientierung genommen und modifiziert (ein Vorgehen, das auch von Belbasis et

al. [26] beschrieben wird). So konnte weitgehend die Systematik des PRISMA-Schemas genutzt werden. Ein weiterer Schritt zu wissenschaftlicher Transparenz war die PROSPERO-Registrierung des Studienprotokolls.

Im Zeitraum der Erstellung dieser Arbeit gab es weitere Ansätze zur Vereinheitlichung von Umbrella Reviews. Cant et al. [43] und Choi et al. [58] legten allgemeine Hinweise zur Erstellung von Umbrella Reviews vor (als Synthese der Empfehlungen siehe [16, 90, 222]). Die vorliegende Arbeit entspricht weitgehend diesen aktuellen Vorgaben (Ausnahmen: Anzahl der Reviewer (s.o.) und Evidenzbewertung nicht per GRADE (im Folgenden in diesem Kapitel und 3.6)). Demnach ist das hier gewählte Vorgehen als adäquat zu bewerten. Eine weitere neuere Hilfestellung zur Erstellung von Umbrella Reviews lieferten während der Erstellung dieser Arbeit Belbasis et al. [26]. Dieses Vorgehen weicht mit seiner Empfehlung, alle inkludierten Metaanalysen neu zu rechnen, von dem hier verfolgten Ansatz ab und nimmt auch im Vergleich mit anderen Empfehlungen [43, 58] eine Sonderstellung ein.

Neben den genannten grundlegenden Problemen ist weiter aufzuführen, dass die Recherche für den Umbrella Review nur auf zwei Datenbanken beruht und dass diese Datenbanken auch in großen Teilen die gleichen Werke beinhalten. Ebenso beruhte die Handsuche nur auf den Literaturverzeichnissen eingeschlossenen Studien und den recherchierten narrativen Reviews. So ist nicht auszuschließen, dass weitere passende Übersichtsarbeiten nicht von der Recherche erfasst wurden. Allerdings wurde mit der „National Library of Medicine (NIH)“, mit Zugriff über „Pubmed“, die größte biomedizinische Datenbank und mit der Cochrane-Library eine Spezialdatenbank für systematische Reviews genutzt, um eine breite Datenbasis zu haben.

Aufgrund der Einschränkung auf deutsche oder englische Sprache ist das Risiko eines Language Bias nicht ganz auszuschließen, auch wenn Englisch die zentrale Forschungssprache ist.

Die Anlehnung der Ein-/ Ausschlusskriterien an die Arbeit von Marezke et al. [180], wie in Kapitel 3 beschrieben, erwies sich für Krebserkrankungen nur bedingt als hilfreich. Aufgrund dessen, dass mindestens zwei RCT oder prospektive Kohortenstudien als Einschlusskriterium gefordert waren, wurden viele Reviews, die sich auf eingebettete Fall-Kontroll-Studien stützten ausgeschlossen. Insbesondere bei Brustkrebs und Darmkrebs führte dies zu einem Ausschluss von rund 60 Prozent der ursprünglich erfassten Übersichtsarbeiten (s. Anhang). Statt der Anforderung „Kohortenstudie“ wäre die Anforderung „prospektive Studie“ die mutmaßlich bessere Wahl gewesen. Dann hätte man eingebettete Fall-Kontroll-Studien (Details zu diesem Studientyp bei Ernster [80]) mit einschließen können. Als prospektive Studien zeichnen sich eingebettete Fall-Kontroll-Studien dadurch aus, dass die Vitamin-D-Messung bei Studien zum Erkrankungsrisiko vor der Diagnose stattfindet. Der aktuelle Umbrella Review von Sluyter et al. [255] zu Vitamin D und Krebs argumentiert beispielsweise auf diese Weise.

In Anknüpfung an den vorgenannten Punkt ist ein weiterer Unsicherheitsfaktor zu nennen, nämlich Übersichtsarbeiten, die verschiedene Sachverhalte betrachten und hier *in einzelnen Bereichen* die Einschlusskriterien verletzen. Als Beispiel sei der Review von Kim et al. [136] genannt, hier flossen bei der Betrachtung von 25(OH)D und Brustkrebsrisiko nur Fall-Kontroll-Studien in den Review ein. Aufgrund der Tatsache, dass aber der gesamte Review die Einschlusskriterien erfüllte, wurde dieser Review inkludiert.

Ebenfalls im Zusammenhang mit den Einschlusskriterien muss diskutiert werden, ob Metaanalysen von Beobachtungsstudien für Umbrella Reviews zulässig sein sollten, beziehungsweise ob solche Metaanalysen einen Erkenntnisgewinn liefern. Neben dem grundsätzlichen Problem, dass Beobachtungsstudien keine Rückschlüsse auf Kausalität zulassen (vgl. 5.2.1), sind Metaanalysen von Beobachtungsstudien methodisch umstritten und ihre Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren, wie Egger et al. [77] diskutieren. Als Gründe gegen Metanalysen von Beobachtungsstudien werden Confounding (bzw. uneinheitliche Adjustierung), Selektionsbias sowie die große Bandbreite epidemiologischer Methoden genannt [33, 77, 150]. Alles Aspekte, die auch die Interpretation der Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit erschweren (vgl. 5.2). Entgegen fundamentaler Ablehnung, wie bei Shapiro [244], folgt das hier gewählte Vorgehen der Schlussfolgerung von Egger et al. [77], die trotz aller methodischen Probleme mit der Zusammenfassung von Beobachtungsstudien die Vorzüge eines systematischen Vorgehens (das in Metaanalysen ja gewahrt ist) gegenüber unsystematischen narrativen Reviews hervorheben. So lassen sich mögliche Probleme auf einer systematischen Basis diskutieren, unterschiedliche Ergebnisse für unterschiedliche Strukturen und Studientypen darstellen und daraus wiederum der Bedarf für neue Studien ableiten [33, 77].

Die Arbeit mit dem AMSTAR 2-Tool [246] ist in Umbrella Reviews gängig [236]. Die Nutzung von AMSTAR 2 erlaubte eine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Übersichtsarbeiten und explizit auch von Reviews von Beobachtungsstudien. Es fiel jedoch auf, dass die Nutzung des Tool zumeist schlechte Bewertungen ergab. Lediglich zwei Übersichtsarbeiten wurden als hochwertig eingestuft [243, 279]. Insbesondere Reviews, die Beobachtungsstudien umfassen, sowie Reviews die verschiedene Fragestellungen behandeln (zum Beispiel Li et al. [162]) entsprachen nicht den Anforderungen des AMSTAR 2-Tools und Methodik wie Diskussion dieser Aufsätze waren nicht umfangreich und detailliert genug. Insbesondere hinsichtlich

- der Darstellung/ der Erstellung von Studienprotokollen,
- der Überprüfung/ Beschreibung von Bias in einzelnen Studien und Diskussion der Herkunft möglicher Heterogenität,
- fehlender Angaben zur Finanzierung der Einzelstudien und zu den ausgeschlossenen Studien

gab es Defizite. Diese Probleme werden vom thematisch ähnlich gelagerten Review von Sluyter et al. [255] ebenfalls genannt. Sluyter et al. weisen jedoch auf zwei Aspekte hin, die auch für die vorliegende Arbeit zu bedenken sind:

- 1) die Ergebnisse der mit AMSTAR 2 schlecht bewerteten Studien gleichen denen der gut bewerteten;
- 2) das AMSTAR 2-Tool wurde erst 2017 veröffentlicht, so dass ältere Studien die AMSTAR 2-Kriterien naturgemäß nicht beachten konnten.

Ein damit zusammenhängendes weiteres Problem in der Nutzung des AMSTAR 2-Tools ist die Abstraktheit der verschiedenen Dimensionen und die schwache Berichtsqualität der einzelnen Reviews (vgl. 5.2.9), die oft eine Bewertung erschwert. Um dies zu klären, wären umfangreiche Kontakte zu den Studienautoren nötig gewesen, diese wurden jedoch a priori ausgeschlossen (vgl. 3.5).

Ähnlich wie die Nutzung von AMSTAR 2, war auch die Nutzung der OCEBM-Kriterien [211] zur Bestimmung der Evidenzlevel durch Probleme bei der Anwendung gekennzeichnet. Genutzt wurden die OCEBM-Kriterien, da sie einfacher strukturiert sind, als neuere Ansätze der Evidenzbewertung wie GRADE [127] (um somit Problemen der Berichtsqualität (vgl. 5.2.8 und 5.2.9) ausweichen zu können). Jedoch erwies sich die differenzierte Bewertung der Kriterien als schwierig. Wirkt die Anwendung der OCEBM-Kriterien im Rahmen des vorliegenden Umbrella-Reviews banal (die meisten Reviews werden aufgrund der von ihnen betrachteten Studien als 2a oder 3a eingestuft), so ist die mögliche Abwertung der Level 2a oder 3a auf 2a- oder 3a- im Falle von „troublesome heterogeneity“ [211] ebenso schwierig wie bedeutsam. Denn diese Abwertung führt auch zur Abwertung des Empfehlungsgrades auf „D“. Die Umsetzung dieser Herunterstufung ist jedoch mit der zitierten, sehr allgemeinen, Vorgabe schwer umzusetzen. Vor allem weil Heterogenität in den inkludierten Übersichtsarbeiten oft nicht diskutiert wurde. Wie oben erwähnt, ist der Mangel der Diskussion von Heterogenität eines der häufigsten Defizite, das mit dem AMSTAR 2-Tool dokumentiert wurde. Im Rahmen dieses Umbrella Reviews wurde die Abwertung dann vorgenommen, wenn Heterogenität im Rahmen der einzelnen Reviews als kritisch für die Aussagekraft des betreffenden Reviews diskutiert wurde (was bedeutet, wie auch vom OCEBM [211] betont, dass statistische Heterogenität nicht automatisch zur Abwertung führte). Die Schwierigkeit dies umzusetzen, zeigt sich insbesondere in Tab. 24 zu Vitamin D und Lungenkrebsmortalität/ überleben: hier errechnen verschiedene Metaanalysen zwar deutliche und signifikante Heterogenität, verwerfen aber deswegen nicht die Aussagekraft ihrer Ergebnisse. Trotz dieses Problems sind alternative Tools für die Evidenzbewertung ebenfalls als problembehaftet zu bewerten (die Problematik der Evidenzbewertung griff schon das zu Beginn von Kapitel 3 aufgeführte Zitat von Ortega et al. [208] auf). Der Scoping Review von Gates et al. [97] benennt beispielsweise fehlende Hilfe zur

Umsetzung des, ursprünglich zur Bewertung von RCT's im Rahmen von Reviews gedachten, GRADE-Tools als weitverbreitetes Defizit in Richtlinien zur Erstellung von Umbrella Reviews.

5.4 abschließende Bewertung

Stärken

Abschließend sind die Stärken der vorliegenden Arbeit zu nennen. Zunächst ist festzuhalten, dass mit dieser Arbeit ein umfassendes Update zum Zusammenhang von Vitamin D und den wichtigsten Krebsentitäten geliefert wird. Damit wird der von anderen Autoren konstatierte „erhebliche Forschungsbedarf“ [179] aufgearbeitet. Diese Arbeit umfasst 41 Übersichtsarbeiten die ihrerseits 281 einzelne Studien umfassen. Dadurch wird eine breite Übersicht über ein Jahrzehnt Forschung geliefert. Der bei den Einschlusskriterien genannte Zeitraum deckt ein für die Vitamin-D-Forschung wichtiges Jahrzehnt ab. Seit 2020 ergab die regelmäßige Wiederholung der unter 3.2.1 vorgestellten Pubmed-Recherche weniger Treffer. Treffer, die auch in die vorliegende Arbeit gepasst hätten sind: Li et al. [164] und Shen et al. [249] zu Pankreaskarzinomen; Ottaiano et al. [209], Hernández-Alonso et al. [118] und Hua et al. [129] zu Darmkrebs; Quian et al. [225] zu Lungenkrebs sowie Zhao et al. [310] zu Brustkrebs.

Mit der parallelen Betrachtung verschiedener Krebsentitäten in dieser Arbeit wird die Komplexität des Themas „Vitamin D und Krebs“ klar herausgearbeitet. Die Gefahr von Simplifizierungen wird vermieden, da deutlich wird, wie uneinheitlich die Ergebnisse je nach Krebsentität und Endpunkt ausfallen. Der Vergleich der Ergebnisse zu den verschiedenen Krebsarten zeigt, dass Krebs keine einheitliche Erkrankung ist und dass auch die Beurteilung von Vitamin-D-Aufnahme und 25(OH)D-Leveln entitätsspezifisch vorzunehmen ist. Ein Punkt auf den auch andere Autoren deutlich hinweisen [15, 279].

Schwächen

Im Sinne wissenschaftlicher Transparenz ist jedoch auch auf verschiedene Defizite der Arbeit hinzuweisen. Zunächst, wie schon unter 5.3 besprochen, die bedeutendste Einschränkung: die Tatsache, dass diese Qualifikationsarbeit nicht von einem festen Team von Reviewern, sondern nur unter punktueller Abstimmung mit dem Betreuer, erarbeitet wurde. Ebenso wurde unter 5.3 auf die möglicherweise zu engen Einschlusskriterien und die zu knappe Datenbasis mit nur zwei (sich im Großteil auch überlappenden) Datenbanken hingewiesen.

Darüber hinaus ist bei der Bewertung der Ergebnisse auf eine eingeschränkte Generalisierbarkeit hinzuweisen. Denn die meisten der Einzelstudien, die die Grundlage der verschiedenen Übersichtsarbeiten und damit auch die Grundlage dieses Umbrella Reviews bilden, wurden in Industrieländern mit weitgehend hellhäutigen Bevölkerungen durchgeführt (hier

besonders USA und Europa). Dies ist problematisch, da migrantische Bevölkerungen mit dunkleren Hauttypen in diesen Ländern besondere Risikogruppen für Vitamin-D-Mangel sind. Dieses Defizit wird in verschiedenen der eingeschlossenen Übersichtsarbeiten diskutiert [94, 145, 176, 296]. Hierzu ist jedoch anzumerken, dass eine der wenigen Übersichtsarbeiten, die sich explizit auf Studien in asiatischen Ländern bezog [308]¹⁶, ähnliche Ergebnisse bezüglich Vitamin D und Darmkrebsrisiko erbrachte, wie die Übersichtsarbeiten im vorliegenden Umbrella Review. Möglicherweise problematisch ist ein Language Bias aufgrund der Tatsache, dass laut Einschlusskriterien (vgl. 3.2.2) nur in englischer oder deutscher Sprache publizierte Studien eingeschlossen wurden (dieses Problem wird ebenfalls von verschiedenen der inkludierten Übersichtsarbeiten besprochen, so dass es möglicherweise in doppelter Hinsicht bedeutsam ist).

Ableitungen und Fazit

Es zeigt sich in der vorliegenden Arbeit, dass die Feststellungen von Bandera Merchan et al. („the currently available literature is quite open ended“ [22]) beziehungsweise auch Sluyter et al. („evidence base is inconsistent and fragmented“ [255]) zutreffend sind. Die Literatur zu Vitamin D und den betrachteten Krebsentitäten zeigt sich heterogen und es sind methodisch bessere Studien nötig, um zuverlässigere Aussagen zu den Wirkungen von Vitamin D bezüglich Krebserkrankungen treffen zu können. Die Zurückhaltung von Autoren wie Autier et al. [19], Kurmi [153] oder Reijven und Soeters [227] die Reverse Causation nicht ausschließen wollen, kann nicht leichtfertig beiseite geschoben werden. Es zeigt sich jedoch, dass (sowohl im vorliegenden Umbrella Review wie auch in ähnlich gelagerten Arbeiten) die Datenlage für einen negativ inversen Zusammenhang zwischen Vitamin D und Krebs stabiler wird. Dies gilt insbesondere für den Einfluss auf die Mortalität, wie dies in der vorliegenden Arbeit tendenziell für Brustkrebs (vgl. 4.1.2), Pankreaskarzinom (vgl. 4.3.2), Darmkrebs (vgl. 4.4.2) und Lungenkrebs (vgl. 4.5.2) gezeigt wird. Es zeigt sich eine Übereinstimmung mit ähnlichen Übersichtsarbeiten wie von Sluyter et al. („In conclusion, meta-analyses show that, although observational evidence indicates that low vitamin D status is associated with a higher risk of cancer outcomes, randomized trials show that vitamin D supplementation reduces total cancer mortality, but not cancer incidence“ [255]), Keum et al. („In an updated meta-analysis of RCTs, vitamin D supplementation significantly reduced total cancer mortality but did not reduce total cancer incidence.“ [147]) oder Zhang und Niu („Our findings support a beneficial effect of vitamin D supplement on lowering cancer mortality“ [309]). Die in den aufgeführten Zitaten durchscheinende Zurückhaltung hinsichtlich eines positiven Einflusses von Vitamin D auf die Inzidenz kann die vorliegende Arbeit nur mit Abstrichen teilen. Es zeigt sich immerhin (mit

¹⁶ Aufgrund der Einschlusskriterien bezüglich der Studientypen wurde die Metaanalyse von Zhang et al. nicht in den Umbrella Review aufgenommen.

Ausnahme des Pankreaskarzinoms) bei den dargestellten Entitäten die Möglichkeit eines positiven Einflusses von Vitamin D. Allerdings findet sich bei Bandera Merchan et al. eine durchaus plausible Hypothese für den größeren Einfluss von Vitamin D hinsichtlich des Überlebens. Demnach gibt es viele Wege der Krebsentstehung, aber nur wenige, fest abgesteckte Wege der körpereigenen Krebsabwehr (vgl. Kapitel 2) bei denen Vitamin D eine zentrale Rolle einnimmt. Deswegen sei Vitamin D wirkungsvoller hinsichtlich Krebsüberleben, als hinsichtlich der Prävention [22]. Eine mögliche „Kompromissformel“ für das uneinheitliche Bild bezüglich Vitamin D und Krebs liefern Bandera Merchan et al. ebenfalls, indem sie vorschlagen, dass selbst wenn die Wirkungsrichtung nicht ganz eindeutig ist, so aber doch eine wechselseitige Beeinflussung von Vitamin-D-System und Krebserkrankungen vorliegt. Aus diesem Grund sei es wichtig, das Vitamin-D-System „fit zu machen für den Kampf gegen den Krebs“, um eine gute Ausgangsposition für die Bekämpfung der Krankheit zu legen [22]. Hierzu passt auch der Hinweis von Maalmi et al. auf reduzierte Nebenwirkungen bei Krebspatienten (wie Fatigue, Chemotherapie Nebenwirkungen, Muskelschwäche) durch Vitamin-D-Supplementierung [177]. Aus dieser Perspektive erscheint zunächst die Beseitigung von Vitamin-D-Mangel als vorrangiges Ziel. Dies betonen Lips et al. in ihrem Kommentar zu Vitamin-D-RCT's („We should encourage vitamin D supplementation in moderate doses for all who need it [...] Clearly, any individual with a vitamin D deficiency should also be treated.“ [168]). Hier sind Strategien wie Supplementierung oder die Anreicherung von Lebensmitteln in Betracht zu ziehen [168, 205, 206].

Auffällig bei der Auswertung der Suchergebnisse der beiden Datenbanken war die Vielzahl an Studien, die sich auf den VDR und Polymorphismen konzentrierten und im Screening aussortiert wurden. Hier öffnet sich parallel zu den hier vorwiegend vorgestellten epidemiologischen Studien ein weiteres Forschungsfeld, das zusätzlich Einblicke in die Thematik generieren kann. In diesem Zusammenhang sind auch Studien nach dem Ansatz der Mendelschen Randomisierung zu nennen. Diese erlauben eine bessere Kontrolle von Confoundern und dürften perspektivisch verschiedene Widersprüche in bisherigen epidemiologischen Studien aufklären. Auf diese Perspektive verweisen sowohl in diesem Umbrella Review inkludierte Studien wie auch andere Umbrella Reviews [100, 153, 177, 218, 255].

Seit der DGE-Stellungnahme von 2011 von Linseisen et al. [167], einem der Ausgangspunkte dieses Umbrella Reviews, zeigt sich eine Zunahme an Studien zu den dort dargestellten Krebsentitäten. Der mutmaßlich positive Einfluss von Vitamin D auf das Darmkrebsrisiko kann aufgrund der vorliegenden Daten bestätigt werden. 2011 wurde für das Brustkrebsrisiko kein Zusammenhang mit Vitamin D festgestellt, hier deuten die mittlerweile vorliegenden Daten auf eine wahrscheinliche Risikoreduktion durch höhere 25(OH)D-Spiegel und eine mögliche Risikoreduktion durch Vitamin-D-Aufnahme hin. Beim Prostatakarzinom als der dritten in der

Studie 2011 explizit betrachteten Entität bleibt das Bild schwierig, hier erscheint ein positiver Einfluss höherer Vitamin-D-Level auf die Mortalität möglich.

In Summe bleibt das Thema Vitamin D und Krebs komplex und mit den vorliegenden Studien fällt es weiterhin schwer, ein abschließendes Fazit zu ziehen. Allein der Umfang von Teilkapitel 5.2 zeigt, dass erhebliche methodische Herausforderungen zu lösen sind, bevor die Fragen bezüglich Vitamin D und Krebs zuverlässig beantwortet werden und evidenzbasierte Empfehlungen mit hohem Empfehlungsgrad abgegeben werden können. Bezüglich der Konzeption adäquater RCT's zeigen die Aufsätze von Jorde [142] und Zhang et al. [311] die Herausforderungen auf. Es ist aber sicher zulässig, der Schlussfolgerung des Reviews von Bouillon et al. [36] zuzustimmen, dass ein Zusammenhang von Vitamin D und Krebsinzidenz beziehungsweise -mortalität nicht ausgeschlossen werden kann, dieser jedoch schwer zu verifizieren sein dürfte. Ausreichende Vitamin-D-Level und die Vermeidung von Vitamin-D-Defizienz stellen aber wichtige Gesundheitsbausteine dar [168].

6 Verzeichnisse

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: schematische Darstellung der Vitamin-D-Synthese; Hydroxylierung von Vitamin D3 aus der Haut bzw. Vitamin D2/ Vitamin D3 aus Nahrung und Supplementen in der Leber zu 25(OH)D und zwei Wege der 1,25(OH)D-Synthese (renal oder lokal) und Bindung von 1,25(OH)D in Zellen an VDRE und somit Wirkung auf Gene (eigene Darstellung in Anlehnung an [22, 35]).....	9
Abb. 2: quantitative Entwicklung der Publikationen zu Vitamin D und Krebs in der Datenbank PubMed (Suche: ("vitamin d" OR "25(OH)D" OR Calcitriol) AND (cancer OR carcinoma), Trefferzahl: 4862, am 20.12.2020); eig. Darstellung)	10
Abb. 3: PRISMA-Flowchart zur Recherche zu Brustkrebs (li.) und Prostatakarzinom (re.) (eig. Darstellung)	18
Abb. 4: PRISMA-Flowchart zur Recherche zu Pankreaskarzinom (li.) und Darmkrebs (re.) (eig. Darstellung)	18
Abb. 5: PRISMA-Flowchart zur Recherche zum Bronchialkarzinom (eig. Darstellung)	19
Abb. 6: schematische Darstellung der Evidenzbewertung nach dem OCEBM-Schema (eigene Darstellung in Anlehnung an [211])	22

6.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: epidemiologische Kennzahlen zu den betrachteten Krebsentitäten für Deutschland, 2020 [304].....	11
Tab. 2: Ein- und Ausschlusskriterien des Umbrella Reviews (eig. Darstellung)	15
Tab. 3: Suchstrategie in PubMed (eig. Darstellung).....	16
Tab. 4: Suchstrategie in der Cochrane Reviews Library (eig. Darstellung)	16
Tab. 5: Übersicht Einzelstudien (Anzahl, Studiendesign) in den inkludierten Übersichtsarbeiten nach Entität (eig. Darstellung)	19
Tab. 6: Übersicht über die „kritischen“ Items des AMSTAR 2-Tools [12, 246, 247].....	20
Tab. 7: Rechercheergebnis Vitamin-D-Level und Brustkrebsrisiko (eig. Darstellung)	23
Tab. 8: Rechercheergebnis Vitamin-D-Aufnahme und Brustkrebsrisiko (eig. Darstellung)....	25
Tab. 9: Rechercheergebnis Vitamin-D-Level und Brustkrebsmortalität/ -überleben (eig. Darstellung)	30
Tab. 10: Rechercheergebnis Vitamin-D-Aufnahme und Brustkrebsmortalität/ -überleben (eig. Darstellung)	34
Tab. 11: Rechercheergebnis Vitamin-D-Level und Prostatakarzinomrisiko (eig. Darstellung)	37
Tab. 12: Rechercheergebnis Vitamin-D-Aufnahme und Prostatakarzinomrisiko (eig. Darstellung)	39
Tab. 13: Rechercheergebnis Vitamin-D-Level und Prostatakarzinommortalität/ -überleben (eig. Darstellung)	42
Tab. 14: Rechercheergebnis Vitamin-D-Aufnahme und Prostatakarzinommortalität/ -überleben (eig. Darstellung).....	43

Tab. 15: Rechercheergebnis Vitamin-D-Level und Pankreaskarzinomrisiko (eig. Darstellung)	46
Tab. 16: Rechercheergebnis Vitamin-D-Aufnahme und Pankreaskarzinomrisiko (eig. Darstellung)	47
Tab. 17: Rechercheergebnis Vitamin-D-Level und Pankreaskarzinom mortalität (eig. Darstellung)	50
Tab. 18: Rechercheergebnis Vitamin-D-Level und Darmkrebsrisiko (eig. Darstellung)	52
Tab. 19: Rechercheergebnis Vitamin-D-Aufnahme und Darmkrebsrisiko (eig. Darstellung)	54
Tab. 20: Rechercheergebnis Vitamin-D-Level und Darmkrebs mortalität/ -überleben (eig. Darstellung)	59
Tab. 21: Rechercheergebnis Vitamin-D-Aufnahme und Darmkrebs mortalität/ -überleben (eig. Darstellung)	63
Tab. 22: Rechercheergebnis Vitamin-D-Level und Lungenkrebsrisiko (eig. Darstellung)	66
Tab. 23: Rechercheergebnis Vitamin-D-Aufnahme und Lungenkrebsrisiko (eig. Darstellung)	68
Tab. 24: Rechercheergebnis Vitamin-D-Level und Lungenkrebs mortalität/ -überleben (eig. Darstellung)	71
Tab. 25: Ergebniszusammenfassung (eig. Darstellung)	76
Tab. 26: Ergebniszusammenfassung Brustkrebs(eig. Darstellung)	78
Tab. 27: Ergebniszusammenfassung Prostatakarzinom(eig. Darstellung)	81
Tab. 28: Ergebniszusammenfassung Pankreaskarzinom(eig. Darstellung)	83
Tab. 29: Ergebniszusammenfassung Darmkrebs(eig. Darstellung)	84
Tab. 30: Ergebniszusammenfassung Bronchialkarzinom(eig. Darstellung)	87

6.3 Abkürzungsverzeichnis

1,25(OH)D	Calcitriol, biologisch aktiver Vitamin D-Metabolit (auch 1,25(OH)D ₃ , 1,25-dihydroxvitamin D ₃ , 1 α ,25-Dihydroxycholecalciferol, 1 α ,25(OH) ₂ Vitamin D ₃ , 1,25(OH) ₂ D ₃ , 1,25-DHCC)
25(OH)D	Calcidiol, Speicherform des Vitamin D ₃ (auch 25-Hydroxyvitamin D, 25-HCC)
7-DHC	7-Dehydrocholesterin (auch Provitamin D ₃)
AHR	adjustiertes Hazard-Verhältnis (engl. adjusted hazard ratio)
Anm.	Anmerkung
BMI	Körpermasseindex (engl. Body mass index)
Bronchial-Ca.	Bronchialkarzinom
CI	Konfidenzintervall (engl. confidence intervall)
d	Tag
DFS	erkrankungsfreies Überleben (engl. disease free survival)
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
ED	Erstdiagnose
F-K	Fall-Kontroll-Studie(n)
GBD	„Global Burden of Disease“-Studie
ges.	gesamt
ggf.	gegebenenfalls

GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
tion	
HER2	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor Typ 2
HR	Hazard-Verhältnis (engl. hazard ratio)
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
IOM	Institute of Medicine (seit 2015 National Academy of Medicine)
IU	Internationale Einheit (engl. international unit)
i.S.v.	im Sinne von
JBI	Joanna Briggs Institute
Koh.	Kohortenstudien(n)
Kontr.	Kontrollgruppe
LC-MS/MS	Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (engl. liquid chromatography-tandem mass spectrometry)
LoE	Level of Evidence
m	männlich bzw. Männer
M.A.	Metaanalyse
Mamma-Ca.	Mammakarzinom
MR-Studie	Studie mit Mendelscher Randomisierung
n. a.	nicht angegeben
n. mögl.	nicht möglich
NCC	eingebettete Fall-Kontroll-Studie (engl. nested case control study)
ng/ml	Nanogramm je Milliliter
nmol/l	Nanomol je Liter
NSCLC	nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (eng. Non-Small Cell Lung Cancer)
OCEBM	Oxford Centre for Evidence-Based Medicine
OR	Chancenverhältnis (engl. odds ratio)
PFS	progressionsfreies Überleben (engl. progression free survival)
RCT	randomisiert-kontrollierte Studie (engl. randomized controlled trial)
RKI	Robert Koch-Institut
RR	relatives Risiko (engl. relative risk)
RXR	Retinoid-X-Rezeptor
sig.	signifikant
Teiln.	Teilnehmer
UICC	Union for International Cancer Control
VDR	Vitamin-D-Rezeptor
VDRE	Vitamin-D-Response-Elemente (engl. vitamin d response elements)
w	weiblich bzw. Frauen

6.4 Literaturverzeichnis

1. Abbate A (2016) Foreword. In: Biondi-Zoccai G (Hrsg) Umbrella Reviews. Evidence Synthesis with Overviews of Reviews and Meta-Epidemiologic Studies. Springer International Publishing, Cham, pp. vii–viii
2. Adams J (1999) Extrarenal production of 1,25-dihydroxyvitamin D and clinical implications. In: Holick MF (Hrsg) Vitamin D: Molecular Biology, Physiology, and Clinical Applications. Humana, Totowa, 337–356
3. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG (2013) Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and metaanalysis. *Clin Chem* 59:381–391. doi:10.1373/clinchem.2012.193003
4. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG (2013) Low plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of tobacco-related cancer. *Clin Chem* 59:771–780. doi:10.1373/clinchem.2012.201939
5. Ahn J, Peters U, Albanes D, Purdue MP, Abnet CC, Chatterjee N, Horst RL, Hollis BW, Huang W-Y, Shikany JM, Hayes RB (2008) Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 100:796–804. doi:10.1093/jnci/djn152
6. Ahn J, Yu K, Stolzenberg-Solomon R, Simon KC, McCullough ML, Gallicchio L, Jacobs EJ, Ascherio A, Helzlsouer K, Jacobs KB, Li Q, Weinstein SJ, Purdue M, Virtamo J, Horst R, Wheeler W, Chanock S, Hunter DJ, Hayes RB, Kraft P, Albanes D (2010) Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum Mol Genet* 19:2739–2745
7. Ahn J, Park S, Zuniga B, Bera A, Song CS, Chatterjee B (2016) Vitamin D in Prostate Cancer. *Vitam Horm* 100:321–355. doi:10.1016/bs.vh.2015.10.012
8. Akutsu T, Kitamura H, Himeiwa S, Kitada S, Akasu T, Urashima M (2020) Vitamin D and Cancer Survival: Does Vitamin D Supplementation Improve the Survival of Patients with Cancer? *Curr Oncol Rep* 22: 62. doi:10.1007/s11912-020-00929-4
9. Albanes D, Mondul AM, Yu K, Parisi D, Horst RL, Virtamo J, Weinstein SJ (2011) Serum 25-hydroxy vitamin D and prostate cancer risk in a large nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20:1850–1860. doi:10.1158/1055-9965.EPI-11-0403
10. Alfredsson L, Armstrong BK, Butterfield DA, Chowdhury R, Grujil FR de, Feelisch M, Garland CF, Hart PH, Hoel DG, Jacobsen R, Lindqvist PG, Llewellyn DJ, Tiemeier H, Weller RB, Young AR (2020) Insufficient Sun Exposure Has Become a Real Public Health Problem. *Int J Environ Res Public Health* 17: 5014. doi:10.3390/ijerph17145014
11. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, Martucci G, Pilz S, Malle O (2020) Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr* 74:1498–1513. doi:10.1038/s41430-020-0558-y
12. AMSTAR (2017) AMSTAR. Checklist. https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php. Zugegriffen: 09. November 2020
13. AMSTAR (2017) AMSTAR 2 – The new and improved AMSTAR. <http://www.amstar.ca/Amstar-2.php>. Zugegriffen: 20. Juni 2021
14. Anic GM, Weinstein SJ, Mondul AM, Männistö S, Albanes D (2014) Serum vitamin D, vitamin D binding protein, and risk of colorectal cancer. *PLoS One* 9: e102966. doi:10.1371/journal.pone.0102966
15. Arayici ME, Basbınar Y, Ellidokuz H (2023) Vitamin D Intake, Serum 25-Hydroxyvitamin-D (25(OH)D) Levels, and Cancer Risk: A Comprehensive Meta-Meta-Analysis Including

- Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials and Observational Epidemiological Studies. *Nutrients* 15: 2722. doi:10.3390/nu15122722
16. Aromataris E, Fernandez R, Godfrey C, Holly C, Khalil H, Tungpunkom P (2021) Umbrella reviews. In: Aromataris E, Munn Z (Hrsg) *JBI manual for evidence synthesis*. Joanna Briggs Institute, Adelaide, pp. 360–405
 17. Attard G, Parker C, Eeles RA, Schröder F, Tomlins SA, Tannock I, Drake CG, Bono JS de (2016) Prostate cancer. *Lancet* 387:70–82. doi:10.1016/S0140-6736(14)61947-4
 18. Attia S, Eickhoff J, Wilding G, McNeel D, Blank J, Ahuja H, Jumonville A, Eastman M, Shevrin D, Glode M, Alberti D, Staab MJ, Horvath D, Straus J, Marnocha R, Liu G (2008) Randomized, double-blinded phase II evaluation of docetaxel with or without doxercaliferol in patients with metastatic, androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 14:2437–2443. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-4274
 19. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P (2014) Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2:76–89. doi:10.1016/S2213-8587(13)70165-7
 20. Autier P, Mullie P, Macacu A, Dragomir M, Boniol M, Coppens K, Pizot C, Boniol M (2017) Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5:986–1004. doi:10.1016/S2213-8587(17)30357-1
 21. Baker WL, Bennetts M, Coleman CI, Cappelleri JC (2016) Appraising Evidence. In: Biondi-Zoccai G (Hrsg) *Umbrella Reviews. Evidence Synthesis with Overviews of Reviews and Meta-Epidemiologic Studies*. Springer International Publishing, Cham, 115–135
 22. Bandera Merchan B, Morcillo S, Martin-Nuñez G, Tinahones FJ, Macías-González M (2017) The role of vitamin D and VDR in carcinogenesis: Through epidemiology and basic sciences. *J Steroid Biochem Mol Biol* 167:203–218. doi:10.1016/j.jsbmb.2016.11.020
 23. Baron JA, Barry EL, Mott LA, Rees JR, Sandler RS, Snover DC, Bostick RM, Ivanova A, Cole BF, Ahnen DJ, Beck GJ, Bresalier RS, Burke CA, Church TR, Cruz-Correa M, Figueiredo JC, Goodman M, Kim AS, Robertson DJ, Rothstein R, Shaukat A, Seabrook ME, Summers RW (2015) A Trial of Calcium and Vitamin D for the Prevention of Colorectal Adenomas. *N Engl J Med* 373:1519–1530. doi:10.1056/NEJMoa1500409
 25. Beer TM, Ryan CW, Venner PM, Petrylak DP, Chatta GS, Ruether JD, Redfern CH, Fehrenbacher L, Saleh MN, Waterhouse DM, Carducci MA, Vicario D, Dreicer R, Higano CS, Ahmann FR, Chi KN, Henner WD, Arroyo A, Clow FW (2007) Double-blinded randomized study of high-dose calcitriol plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel in androgen-independent prostate cancer: a report from the ASCENT Investigators. *J Clin Oncol* 25:669–674. doi:10.1200/JCO.2006.06.8197
 26. Belbasis L, Bellou V, Ioannidis JPA (2022) Conducting umbrella reviews. *BMJ Med* 1: e000071. doi:10.1136/bmjmed-2021-000071
 27. Bertz H (2019) Onkogene Risikofaktoren: Warum Übergewicht das Tumorwachstum fördert. *Dtsch Arztebl* 116:10–12. doi:10.3238/PersOnko.2019.11.15.02
 28. Bérubé S, Diorio C, Mâsse B, Hébert-Croteau N, Byrne C, Côté G, Pollak M, Yaffe M, Brisson J (2005) Vitamin D and calcium intakes from food or supplements and mammographic breast density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14:1653–1659. doi:10.1158/1055-9965.EPI-05-0068
 29. Biondi-Zoccai G (2016) Introduction. In: Biondi-Zoccai G (Hrsg) *Umbrella Reviews. Evidence Synthesis with Overviews of Reviews and Meta-Epidemiologic Studies*. Springer International Publishing, Cham, 3–10

30. Biondi-Zoccai G (Hrsg) (2016) Umbrella Reviews. Evidence Synthesis with Overviews of Reviews and Meta-Epidemiologic Studies. Springer International Publishing, Cham
31. Biondi-Zoccai G, La Torre G, Roever L, D'Ascenzo F (2016) Abstracting Evidence. In: Biondi-Zoccai G (Hrsg) Umbrella Reviews. Evidence Synthesis with Overviews of Reviews and Meta-Epidemiologic Studies. Springer International Publishing, Cham, pp. 107–113
32. Bischoff-Ferrari HA (2020) Hype um die Vitamin-D-Substitution: Was bleibt? *Der Internist* 61:1196–1203. doi:10.1007/s00108-020-00869-y
33. Blettner M, Krahn U, Schlattmann P (2014) Meta-Analysis in Epidemiology. In: Ahrens W, Pigeot I (Hrsg) *Handbook of Epidemiology*, 2. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1377–1411
34. Bouillon R, Eelen G, Verlinden L, Mathieu C, Carmeliet G, Verstuyf A (2006) Vitamin D and cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 102:156–162. doi:10.1016/j.jsbmb.2006.09.014
35. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, Lips P, Munns CF, Lazaretti-Castro M, Giustina A, Bilezikian J (2019) Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev* 40:1109–1151. doi:10.1210/er.2018-00126
36. Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, Trajanoska K, Rivadeneira F, Richards JB (2022) The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol* 18:96–110. doi:10.1038/s41574-021-00593-z
37. Brenner H, Jansen L, Saum K-U, Holleczeck B, Schöttker B (2017) Vitamin D Supplementation Trials Aimed at Reducing Mortality Have Much Higher Power When Focusing on People with Low Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations. *J Nutr* 147:1325–1333. doi:10.3945/jn.117.250191
38. Brisson J, Bérubé S, Diorio C, Sinotte M, Pollak M, Mâsse B (2007) Synchronized seasonal variations of mammographic breast density and plasma 25-hydroxyvitamin d. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16:929–933. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0746
39. Brock K, Huang W-Y, Fraser DR, Ke L, Tseng M, Stolzenberg-Solomon R, Peters U, Ahn J, Purdue M, Mason RS, McCarty C, Ziegler RG, Graubard B (2010) Low vitamin D status is associated with physical inactivity, obesity and low vitamin D intake in a large US sample of healthy middle-aged men and women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 121:462–466. doi:10.1016/j.jsbmb.2010.03.091
40. Brock KE, Graubard BI, Fraser DR, Weinstein SJ, Stolzenberg-Solomon RZ, Lim U, Tangrea JA, Virtamo J, Ke L, Snyder K, Albanes D (2010) Predictors of vitamin D biochemical status in a large sample of middle-aged male smokers in Finland. *Eur J Clin Nutr* 64:280–288. doi:10.1038/ejcn.2009.137
41. Buttigliero C, Monagheddu C, Petroni P, Saini A, Dogliotti L, Ciccone G, Berruti A (2011) Prognostic role of vitamin d status and efficacy of vitamin D supplementation in cancer patients: a systematic review. *Oncologist* 16:1215–1227. doi:10.1634/theoncologist.2011-0098
42. Campbell MJ, Trump DL (2017) Vitamin D Receptor Signaling and Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 46:1009–1038. doi:10.1016/j.ecl.2017.07.007
43. Cant R, Ryan C, Kelly MA (2022) A nine-step pathway to conduct an umbrella review of literature. *Nurse Author Ed* 32:31–34. doi:10.1111/nae2.12039
44. Carlberg C, Velleuer E (2022) Vitamin D and the risk for cancer: A molecular analysis. *Biochem Pharmacol* 196: 114735. doi:10.1016/j.bcp.2021.114735

45. Carter GD (2011) Accuracy of 25-hydroxyvitamin D assays: confronting the issues. *Curr. Drug Targets* 12:19–28. doi:10.2174/138945011793591608
46. Cawthon PM, Parimi N, Barrett-Connor E, Laughlin GA, Ensrud KE, Hoffman AR, Shikany JM, Cauley JA, Lane NE, Bauer DC, Orwoll ES, Cummings SR (2010) Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Serum 25- hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 95:4625–4634. doi:10.1210/jc.2010-0638
47. Centre for Reviews and Dissemination (2009) *Systematic Reviews. CRD's guidance for undertaking reviews in health care.* Centre for Reviews and Dissemination, University of York, York
48. Cescon DW, Ganz PA, Beddows S, Ennis M, Mills BK, Goodwin PJ (2012) Feasibility of a randomized controlled trial of vitamin D vs. placebo in women with recently diagnosed breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 134:759–767. doi:10.1007/s10549-012-2120-7
49. Chalcraft JR, Cardinal LM, Wechsler PJ, Hollis BW, Gerow KG, Alexander BM, Keith JF, Larson-Meyer DE (2020) Vitamin D Synthesis Following a Single Bout of Sun Exposure in Older and Younger Men and Women. *Nutrients* 12. doi:10.3390/nu12082237
50. Chatterjee R, Erban JK, Fuss P, Dolor R, LeBlanc E, Staten M, Sheehan P, Pittas A (2019) Vitamin D supplementation for prevention of cancer: The D2d cancer outcomes (D2dCA) study. *Contemp Clin Trials* 81:62–70. doi:10.1016/j.cct.2019.04.015
51. Chen P, Hu P, Xie D, Qin Y, Wang F, Wang H (2010) Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 121:469–477. doi:10.1007/s10549-009-0593-9
53. Chen G-C, Zhang Z-L, Wan Z, Wang L, Weber P, Eggersdorfer M, Qin L-Q, Zhang W (2015) Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of lung cancer: a dose-response meta-analysis. *Cancer Causes Control* 26:1719–1728. doi:10.1007/s10552-015-0665-6
54. Chen TC, Holick MF (2003) Vitamin D and prostate cancer prevention and treatment. *Trends Endocrinol Metab* 14:423–430. doi:10.1016/j.tem.2003.09.004
55. Chidambaram AG, Josephson M (2019) Clinical research study designs: The essentials. *Pediatr Investig* 3:245–252. doi:10.1002/ped4.12166
56. Chlebowski RT (2013) Vitamin D and breast cancer incidence and outcome. *Anticancer Agents Med Chem* 13:98–106. doi:10.2174/1871520611307010098
58. Choi GJ, Kang H (2022) Introduction to Umbrella Reviews as a Useful Evidence-Based Practice. *J Lipid Atheroscler* 12:3–11. doi:10.12997/jla.2023.12.1.3
59. Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, Nielson CM, Adams JS, Hewison M (2014) Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. *J Steroid Biochem Mol Biol* 144 Pt A:132–137. doi:10.1016/j.jsbmb.2013.09.012
60. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA (2011) Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 155:827–838. doi:10.7326/0003-4819-155-12-201112200-00005
61. Colston KW, Hansen M (2001) Mechanisms implicated in the growth regulatory effects of vitamin D in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 9:45–59. doi:10.1677/erc.0.0090045
64. Cross HS, Bareis P, Hofer H, Bischof MG, Bajna E, Kriwanek S, Bonner E, Peterlik M (2001) 25-Hydroxyvitamin D(3)-1alpha-hydroxylase and vitamin D receptor gene expression in human colonic mucosa is elevated during early cancerogenesis. *Steroids* 66:287–292. doi:10.1016/s0039-128x(00)00153-7

66. Dadvand P, Basagaña X, Barrera-Gómez J, Diffey B, Nieuwenhuijsen M (2011) Measurement errors in the assessment of exposure to solar ultraviolet radiation and its impact on risk estimates in epidemiological studies. *Photochem Photobiol Sci* 10:1161–1168. doi:10.1039/c0pp00333f
67. Datta P, Philipsen PA, Olsen P, Petersen B, Johansen P, Morling N, Wulf HC (2016) Major inter-personal variation in the increase and maximal level of 25-hydroxy vitamin D induced by UVB. *Photochem Photobiol Sci* 15:536–545. doi:10.1039/c5pp00462d
68. Davis-Yadley AH, Malafa MP (2015) Vitamins in pancreatic cancer: a review of underlying mechanisms and future applications. *Adv Nutr* 6:774–802. doi:10.3945/an.115.009456
69. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB (2019) Colorectal cancer. *Lancet* 394:1467–1480. doi:10.1016/S0140-6736(19)32319-0
71. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2018) S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. AWMF-Registernummer: 020/007OL, 1. Aufl
72. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2019) S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Leitlinie (Langversion), 2. Aufl
73. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2021) Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms
74. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2021) S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Langversion. AWMF-Registernummer: 043/022OL, 6. Aufl
75. Dreier M, Kramer S, Stark K (2012) Epidemiologische Methoden zur Gewinnung verlässlicher Daten. In: Schwartz FW, Walter U, Siegrist J, Kolip P, Leidl R, Dierks M-L, Busse R, Schneider N (Hrsg) *Public Health. Gesundheit und Gesundheitswesen*, 3. Aufl. Urban & Fischer, München, pp. 409–449
76. Edvardsen K, Veierød MB, Brustad M, Braaten T, Engelsen O, Lund E (2011) Vitamin D-effective solar UV radiation, dietary vitamin D and breast cancer risk. *Int J Cancer* 128:1425–1433. doi:10.1002/ijc.25463
77. Egger M, Schneider M, Smith GD (1998) Spurious precision? Meta-analysis of observational studies. *BMJ* 316:140–144. doi:10.1136/bmj.316.7125.140
78. Ekmekcioglu C, Haluza D, Kundi M (2017) 25-Hydroxyvitamin D Status and Risk for Colorectal Cancer and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiological Studies. *Int J Environ Res Public Health* 14: 127. doi:10.3390/ijerph14020127
79. Eliassen AH, Warner ET, Rosner B, Collins LC, Beck AH, Quintana LM, Tamimi RM, Hankinson SE (2016) Plasma 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Breast Cancer in Women Followed over 20 Years. *Cancer Research* 76:5423–5430. doi:10.1158/0008-5472.CAN-16-0353
80. Ernster VL (1994) Nested case-control studies. *Prev Med* 23:587–590. doi:10.1006/pmed.1994.1093

81. Estébanez N, Gómez-Acebo I, Palazuelos C, Llorca J, Dierssen-Sotos T (2018) Vitamin D exposure and Risk of Breast Cancer: a meta-analysis. *Sci Rep* 8: 9039. doi:10.1038/s41598-018-27297-1
82. Farrell CJ, Martin S, McWhinney B, Straub I, Williams P, Herrmann M (2012) State-of-the-Art Vitamin D Assays: A Comparison of Automated Immunoassays with Liquid Chromatography- Tandem Mass Spectrometry Methods. *Clin Chem* 58:531–542. doi:10.1373/clinchem.2011.172155
83. Fassio A, Rossini M, Gatti D (2019) Vitamin D: no efficacy without deficiency. What's new? *Reumatismo* 71:57–61. doi:10.4081/reumatismo.2019.1201
84. Faupel-Badger JM, Diaw L, Albanes D, Virtamo J, Woodson K, Tangrea JA (2007) Lack of association between serum levels of 25-hydroxyvitamin d and the subsequent risk of prostate cancer in Finnish men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16:2784–2786
85. Feng Q, Zhang H, Dong Z, Zhou Y, Ma J (2017) Circulating 25-hydroxyvitamin D and lung cancer risk and survival: A dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine* 96: e8613. doi:10.1097/MD.00000000000008613
86. Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami, Faris Hasan et al (2018) Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 4:1553–1568. doi:10.1001/jamaoncol.2018.2706
87. Foong RE, Zosky GR (2013) Vitamin D deficiency and the lung: disease initiator or disease modifier? *Nutrients* 5:2880–2900. doi:10.3390/nu5082880
89. Friedenreich CM, Ryder-Burbidge C, McNeil J (2021) Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Oncol* 15:790–800. doi:10.1002/1878-0261.12772
90. Fusar-Poli P, Radua J (2018) Ten simple rules for conducting umbrella reviews. *Evid Based Ment Health* 21:95–100. doi:10.1136/ebmental-2018-300014
91. Gaiani F, Marchesi F, Negri F, Greco L, Malesci A, de'Angelis GL, Laghi L (2021) Heterogeneity of Colorectal Cancer Progression: Molecular Gas and Brakes. *Int J Mol Sci* 22: 5246. doi:10.3390/ijms22105246
92. Gamble J-M (2014) An introduction to the fundamentals of cohort and case-control studies. *Can J Hosp Pharm* 67:366–372. doi:10.4212/cjhp.v67i5.1391
93. Gandini S, Boniol M, Haukka J, Byrnes G, Cox B, Sneyd MJ, Mullie P, Autier P (2011) Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int J Cancer* 128:1414–1424. doi:10.1002/ijc.25439
94. Gao J, Wei W, Wang G, Zhou H, Fu Y, Liu N (2018) Circulating vitamin D concentration and risk of prostate cancer: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ther Clin Risk Manag* 14:95–104. doi:10.2147/TCRM.S149325
95. Garland CF, Garland FC (1980) Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol* 9:227–231. doi:10.1093/ije/9.3.227
97. Gates M, Gates A, Guitard S, Pollock M, Hartling L (2020) Guidance for overviews of reviews continues to accumulate, but important challenges remain: a scoping review. *Syst Rev* 9: 254. doi:10.1186/s13643-020-01509-0
98. Gates M, Gates A, Pieper D, Fernandes RM, Tricco AC, Moher D, Brennan SE, Li T, Pollock M, Lunny C, Sepúlveda D, McKenzie JE, Scott SD, Robinson KA, Matthias K,

- Bougioukas KI, Fusar-Poli P, Whiting P, Moss SJ, Hartling L (2022) Reporting guideline for overviews of reviews of healthcare interventions: development of the PRIOR statement. *BMJ* 378: e070849. doi:10.1136/bmj-2022-070849
99. Giammanco M, Di Majo D, La Guardia M, Aiello S, Crescimanno M, Flandina C, Tumminello FM, Leto G (2015) Vitamin D in cancer chemoprevention. *Pharm Biol* 53:1399–1434. doi:10.3109/13880209.2014.988274
100. Gilbert R, Martin RM, Beynon R, Harris R, Savovic J, Zuccolo L, Bekkering GE, Fraser WD, Sterne JAC, Metcalfe C (2011) Associations of circulating and dietary vitamin D with prostate cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Cancer Causes Control* 22:319–340. doi:10.1007/s10552-010-9706-3
102. Giustina A, Bouillon R, Dawson-Hughes B, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, Lips P, Marcocci C, Bilezikian JP (2022) Vitamin D in the older population: a consensus statement. *Endocrine*. doi:10.1007/s12020-022-03208-3
103. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Koo J, Hood N (2009) Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in early breast cancer. *J Clin Oncol* 27:3757–3763. doi:10.1200/JCO.2008.20.0725
104. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, Newmark HL, Giovannucci E, Wei M, Holick MF (2007) Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med* 32:210–216. doi:10.1016/j.amepre.2006.11.004
105. Grant WB (2023) Long Follow-Up Times Weaken Observational Diet-Cancer Study Outcomes: Evidence from Studies of Meat and Cancer Risk. *Nutrients* 16. doi:10.3390/nu16010026
106. Grant WB (2010) Relation between prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D level and incidence of breast, colorectal, and other cancers. *J Photochem Photobiol B* 101:130–136. doi:10.1016/j.jphotobiol.2010.04.008
107. Grant WB (2011) Effect of interval between serum draw and follow-up period on relative risk of cancer incidence with respect to 25-hydroxyvitamin D level: Implications for meta-analyses and setting vitamin D guidelines. *Dermatoendocrinol* 3:199–204. doi:10.4161/derm.3.3.15364
108. Grant WB, Peiris AN (2010) Possible role of serum 25-hydroxyvitamin D in black-white health disparities in the United States. *J Am Med Dir Assoc* 11:617–628. doi:10.1016/j.jamda.2010.03.013
110. Gupta D, Lammersfeld CA, Trukova K, Lis CG (2009) Vitamin D and prostate cancer risk: a review of the epidemiological literature. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 12:215–226. doi:10.1038/pcan.2009.7
111. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ (2008) GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 336:924–926. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD
112. Güzey M, Sattler C, DeLuca HF (1998) Combinational effects of vitamin D3 and retinoic acid (all trans and 9 cis) on proliferation, differentiation, and programmed cell death in two small cell lung carcinoma cell lines. *Biochem Biophys Res Commun* 249:735–744. doi:10.1006/bbrc.1998.9186
113. Hanchette CL, Schwartz GG (1992) Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* 70:2861–2869. doi:10.1002/1097-0142(19921215)70:12<2861::AID-CNCR2820701224>3.0.CO;2-G

114. Hansdottir S, Monick MM, Hinde SL, Lovan N, Look DC, Hunninghake GW (2008) Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *The Journal of Immunology* 181:7090–7099. doi:10.4049/jimmunol.181.10.7090
115. Hart PH (2012) Vitamin D supplementation, moderate sun exposure, and control of immune Diseases. *Discov Med*. 13:397–404
116. Hatse S, Lambrechts D, Verstuyf A, Smeets A, Brouwers B, Vandorpe T, Brouckaert O, Peuteman G, Laenen A, Verlinden L, Kriebitzsch C, Dieudonné A-S, Paridaens R, Neven P, Christiaens M-R, Bouillon R, Wildiers H (2012) Vitamin D status at breast cancer diagnosis: correlation with tumor characteristics, disease outcome, and genetic determinants of vitamin D insufficiency. *Carcinogenesis* 33:1319–1326. doi:10.1093/carcin/bgs187
117. Heine-Bröring RC, Winkels RM, Renkema JMS, Kragt L, van Orten-Luiten A-CB, Tigchelaar EF, Chan DSM, Norat T, Kampman E (2015) Dietary supplement use and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analyses of prospective cohort studies. *Int J Cancer* 136:2388–2401. doi:10.1002/ijc.29277
118. Hernández-Alonso P, Boughanem H, Canudas S, Becerra-Tomás N, La Fernández de Puente M, Babio N, Macias-Gonzalez M, Salas-Salvadó J (2023) 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* 63:1–17. doi:10.1080/10408398.2021.1939649
119. Hershberger PA, Modzelewski RA, Shurin ZR, Rueger RM, Trump DL, Johnson CS (1999) 1,25-Dihydroxycholecalciferol (1,25-D3) inhibits the growth of squamous cell carcinoma and down-modulates p21(Waf1/Cip1) in vitro and in vivo. *Cancer Research* 59:2644–2649
120. Heulens N, Korf H, Mathyssen C, Everaerts S, Smidt E de, Doms C, Yserbyt J, Gysemans C, Gayan-Ramirez G, Mathieu C, Janssens W (2016) 1,25-Dihydroxyvitamin D Modulates Antibacterial and Inflammatory Response in Human Cigarette Smoke-Exposed Macrophages. *PLoS One* 11: e0160482. doi:10.1371/journal.pone.0160482
121. Higashimoto Y, Ohata M, Nishio K, Iwamoto Y, Fujimoto H, Uetani K, Suruda T, Nakamura Y, Funasako M, Saijo N (1996) 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 and all-trans-retinoic acid inhibit the growth of a lung cancer cell line. *Anticancer Res* 16:2653–2659
123. Holick MF (2004) Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 80:1678S–1688S. doi:10.1093/ajcn/80.6.1678S
124. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM (2011) Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96:1911–1930. doi:10.1210/jc.2011-0385
126. Hossain S, Beydoun MA, Beydoun HA, Chen X, Zonderman AB, Wood RJ (2019) Vitamin D and breast cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Nutr ESPEN* 30:170–184. doi:10.1016/j.clnesp.2018.12.085
127. Howick J, Chalmers I, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, Liberati A, Moschetti I, Phillips B, Thornton H (2024) Explanation of the 2011 OCEBM Levels of Evidence. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of->

evidence/explanation-of-the-2011-occbm-levels-of-evidence. Zugegriffen: 04. Januar 2024

128. Hu K, Callen DF, Li J, Zheng H (2018) Circulating Vitamin D and Overall Survival in Breast Cancer Patients: A Dose-Response Meta-Analysis of Cohort Studies. *Integr Cancer Ther* 17:217–225. doi:10.1177/1534735417712007
129. Hua H, Jiang Q, Sun P, Xu X (2023) Risk factors for early-onset colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 13: 1132306. doi:10.3389/fonc.2023.1132306
130. Huang J-D, Dong C-H, Shao S-W, Gu T-J, Hu Z-L, Ying J, Zhou D-F, Xie Y-P (2017) Circulating 25-hydroxyvitamin D level and prognosis of lung cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Bull Cancer* 104:675–682. doi:10.1016/j.bulcan.2017.05.001
131. Huang D, Lei S, Wu Y, Weng M, Zhou Y, Xu J, Xia D, Xu E, Lai M, Zhang H (2020) Additively protective effects of vitamin D and calcium against colorectal adenoma incidence, malignant transformation and progression: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 39:2525–2538. doi:10.1016/j.clnu.2019.11.012
132. Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B (2008) Dairy products, dietary calcium and vitamin D intake as risk factors for prostate cancer: a meta-analysis of 26, 769 cases from 45 observational studies. *Nutr Cancer* 60:421–441. doi:10.1080/01635580801911779
133. Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C (2008) 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes* 57:298–305. doi:10.2337/db07-1122
134. Institute of Medicine (2011) Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Report Brief
135. Ioannidis JPA (2009) Integration of evidence from multiple meta-analyses: a primer on umbrella reviews, treatment networks and multiple treatments meta-analyses. *Can Med Assoc J* 181:488–493. doi:10.1503/cmaj.081086
136. Iqbal S, Naseem I (2016) Pancreatic cancer control: is vitamin D the answer? *Eur J Cancer Prev* 25:188–195. doi:10.1097/CEJ.0000000000000167
138. James SY, Mackay AG, Colston KW (1996) Effects on 1,25 dihydroxyvitamin D₃ and its analogues on induction of apoptosis in breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 58:395–401. doi:10.1016/0960-0760(96)00048-9
139. Janoušek J, Pilařová V, Macáková K, Nomura A, Veiga-Matos J, Da Silva DD, Remião F, Saso L, Malá-Ládová K, Malý J, Nováková L, Mladěnka P (2022) Vitamin D: sources, physiological role, biokinetics, deficiency, therapeutic use, toxicity, and overview of analytical methods for detection of vitamin D and its metabolites. *Crit Rev Clin Lab Sci* 59:517–554. doi:10.1080/10408363.2022.2070595
140. Jarvinen R, Knekt P, Hakulinen T, Aromaa A (2001) Prospective study on milk products, calcium and cancers of the colon and rectum. *Eur J Clin Nutr* 55:1000–1007. doi:10.1038/sj.ejcn.1601260
141. Jones G (2022) 100 YEARS OF VITAMIN D: Historical aspects of vitamin D. *Endocr Connect* 11. doi:10.1530/EC-21-0594
142. Jorde R (2018) RCTS are the only appropriate way to demonstrate the role of vitamin D in health. *J Steroid Biochem Mol Biol* 177:10–14. doi:10.1016/j.jsbmb.2017.05.004
143. Kabisch M, Ruckes C, Seibert-Grafe M, Blettner M (2011) Randomisierte kontrollierte Studien. Teil 17 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl* 108:663–668. doi:10.3238/arztebl.2011.0663

144. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K (2016) Pancreatic cancer. *Lancet* 388:73–85. doi:10.1016/S0140-6736(16)00141-0
145. Kanellopoulou A, Riza E, Samoli E, Benetou V (2020) Dietary Supplement Use after Cancer Diagnosis in Relation to Total Mortality, Cancer Mortality and Recurrence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutr Cancer* 73:16-30. doi:10.1080/01635581.2020.1734215
146. Keogh RH, Cox DR (2014) *Case-Control Studies*, 1. Aufl. Cambridge University Press, Cambridge
147. Keum N, Lee DH, Greenwood DC, Manson JE, Giovannucci E (2019) Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 30:733–743. doi:10.1093/annonc/mdz059
148. Khan QJ, Kimler BF, Fabia CJ (2010) The Relationship Between Vitamin D and Breast Cancer Incidence and Natural History. *Curr Oncol Rep* 12:136–142. doi:10.1007/s11912-010-0081-8
149. Kim Y, Je Y (2014) Vitamin D intake, blood 25(OH)D levels, and breast cancer risk or mortality: a meta-analysis. *Br J Cancer* 110:2772–2784. doi:10.1038/bjc.2014.175
150. Koschack J (2009) Weder heiliger Gral noch Teufelswerk: eine methodenkritische Bewertung der Meta-Analyse. *Dtsch med Wochenschr* 134:2465–2468. doi:10.1055/s-0029-1243030
151. Kreienbrock L, Pigeot I, Ahrens W (2012) *Epidemiologische Methoden*, 5. Aufl. Springer Spektrum, Berlin, Heidelberg
152. Krishnan AV, Moreno J, Nonn L, Swami S, Peehl DM, Feldman D (2007) Calcitriol as a chemopreventive and therapeutic agent in prostate cancer: role of anti-inflammatory activity. *J Bone Miner Res* 22:V74-80. doi:10.1359/jbmr.07s213
153. Kurmi OP (2018) Is low level of vitamin D a marker of poor health, or a cause? *Eur Respir J* 51: 51. doi:10.1183/13993003.00931-2018
154. Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, Gunter MJ, Paraskeva E, Gabra H, Martin-Hirsch P, Tsilidis KK (2017) Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ* 356: j477. doi:10.1136/bmj.j477
155. Lagunova Z, Porojnicu AC, Grant WB, Bruland O, Moan JE (2010) Obesity and increased risk of cancer: does decrease of serum 25-hydroxyvitamin D level with increasing body mass index explain some of the association? *Mol Nutr Food Res* 54:1127–1133. doi:10.1002/mnfr.200900512
156. Lange NE, Sparrow D, Vokonas P, Litonjua AA (2012) Vitamin D deficiency, smoking, and lung function in the Normative Aging Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 186:616–621. doi:10.1164/rccm.201110-1868OC
157. LaPar DJ, Nagji AS, Bhamidipati CM, Kozower BD, Lau CL, Ailawadi G, Jones DR (2011) Seasonal variation influences outcomes following lung cancer resections. *Eur J Cardiothorac Surg* 40:83–90. doi:10.1016/j.ejcts.2010.11.023
158. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP (2007) Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 85:1586–1591. doi:10.1093/ajcn/85.6.1586
159. Lee J-Y, Jeon I, Lee JM, Yoon J-M, Park SM (2013) Diabetes mellitus as an independent risk factor for lung cancer: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer* 49:2411–2423. doi:10.1016/j.ejca.2013.02.025

161. Lee JE, Li H, Chan AT, Hollis BW, Lee I-M, Stampfer MJ, Wu K, Giovannucci E, Ma J (2011) Circulating levels of vitamin D and colon and rectal cancer: the Physicians' Health Study and a meta-analysis of prospective studies. *Cancer Prev Res (Phila)* 4:735–743. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-10-0289
162. Li M, Chen P, Li J, Chu R, Xie D, Wang H (2014) Review: the impacts of circulating 25-hydroxyvitamin D levels on cancer patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 99:2327–2336. doi:10.1210/jc.2013-4320
163. Li Z, Shi J, Wang Z, Chen H, Liu Y (2021) Nutrient Status of Vitamin D among Cancer Patients. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 24:345–350. doi:10.3779/j.issn.1009-3419.2021.101.10
164. Li J, Zhang H, Zhu H, Dai Z (2023) 25-hydroxyvitamin D concentration is positively associated with overall survival in advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Res* 117:73–82. doi:10.1016/j.nutres.2023.07.001
165. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D (2009) The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of Clinical Epidemiology* 62:e1-34. doi:10.1016/j.jclinepi.2009.06.006
166. Lindelöf B, Krynitz B, Ayoubi S, Martschin C, Wiegleb-Edström D, Wiklund K (2012) Previous extensive sun exposure and subsequent vitamin D production in patients with basal cell carcinoma of the skin, has no protective effect on internal cancers. *Eur J Cancer* 48:1154–1158. doi:10.1016/j.ejca.2011.06.049
167. Linseisen J, Bechthold A, Bischoff-Ferrari HA, Hintzpeter B, Leschik-Bonnet E, Reichrath J, Stehle P, Volkert D, Wolfram G, Zittermann A (2011) Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Bonn
168. Lips P, Bilezikian JP, Bouillon R (2020) Vitamin D: Giveth to Those Who Needeth. *JBMR Plus* 4:e10232. doi:10.1002/jbm4.10232
169. Liu Y, Chen W, Hu Z, Xu L, Shu Y, Pan S, Dai J, Jin G, Ma H, Shen H (2011) Plasma Vitamin D Levels And Vitamin D Receptor Polymorphisms Are Associated with Survival of Non-small Cell Lung Cancer. *Chin J Cancer Res* 23:33–37. doi:10.1007/s11670-011-0033-3
170. Liu S-L, Zhao Y-P, Dai M-H, You L, Wen Z, Xu J-W (2013) Vitamin D status and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Chin Med J (Engl)* 126:3356–3359. doi:10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20122850
171. Liu Y, Yu Q, Zhu Z, Zhang J, Chen M, Tang P, Li K (2015) Vitamin and multiple-vitamin supplement intake and incidence of colorectal cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Med Oncol* 32:434. doi:10.1007/s12032-014-0434-5
172. Liu J, Dong Y, Lu C, Wang Y, Peng L, Jiang M, Tang Y, Zhao Q (2017) Meta-analysis of the correlation between vitamin D and lung cancer risk and outcomes. *Oncotarget* 8:81040–81051. doi:10.18632/oncotarget.18766
173. Liu Y, Wang X, Sun X, Lu S, Liu S (2018) Vitamin intake and pancreatic cancer risk reduction: A meta-analysis of observational studies. *Medicine* 97: e0114. doi:10.1097/MD.00000000000010114
174. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G (2021) Breast cancer. *Lancet* 397:1750–1769. doi:10.1016/S0140-6736(20)32381-3

175. Ma Y, Zhang P, Wang F, Yang J, Liu Z, Qin H (2011) Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol* 29:3775–3782. doi:10.1200/JCO.2011.35.7566
176. Maalmi H, Ordóñez-Mena JM, Schöttker B, Brenner H (2014) Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer* 50:1510–1521. doi:10.1016/j.ejca.2014.02.006
177. Maalmi H, Walter V, Jansen L, Boakye D, Schöttker B, Hoffmeister M, Brenner H (2018) Association between Blood 25-Hydroxyvitamin D Levels and Survival in Colorectal Cancer Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 10: 896. doi:10.3390/nu10070896
178. Manson JE, Cook NR, Lee I-M, Christen W, Bassuk SS, Mora S, Gibson H, Gordon D, Copeland T, D'Agostino D, Friedenberg G, Ridge C, Bubes V, Giovannucci EL, Willett WC, Buring JE (2019) Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 380:33–44. doi:10.1056/NEJMoa1809944
179. Maretzke F, Bechthold A, Egert S, Ernst JB, Melo van Lent D, Pilz S, Reichrath J, Stangl GI, Stehle P, Volkert D, Wagner M, Waizenegger J, Zittermann A, Linseisen J (2020) Die Rolle von Vitamin D bei der Prävention und Behandlung ausgewählter extraskelettaler Erkrankungen – ein Umbrella Review. In: Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg) 14. DGE-Ernährungsbericht. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Bonn, pp. 390–440
180. Maretzke F, Bechthold A, Egert S, Ernst JB, Melo van Lent D, Pilz S, Reichrath J, Stangl GI, Stehle P, Volkert D, Wagner M, Waizenegger J, Zittermann A, Linseisen J (2020) Role of Vitamin D in Preventing and Treating Selected Extraskeletal Diseases-An Umbrella Review. *Nutrients* 12: 969. doi:10.3390/nu12040969
181. Marshall JE, Byrne SN (2017) Does sunlight protect us from cancer? *Photochem Photobiol Sci* 16:416–425. doi:10.1039/c6pp00332j
182. Matsunawa M, Amano Y, Endo K, Uno S, Sakaki T, Yamada S, Makishima M (2009) The aryl hydrocarbon receptor activator benzo(a)pyrene enhances vitamin D3 catabolism in macrophages. *Toxicol Sci* 109:50–58. doi:10.1093/toxsci/kfp044
183. McKibben RA, Di Zhao, Lutsey PL, Schneider ALC, Guallar E, Mosley TH, Michos ED (2016) Factors Associated With Change in 25-Hydroxyvitamin D Levels Over Longitudinal Follow-Up in the ARIC Study. *J Clin Endocrinol Metab* 101:33–43. doi:10.1210/jc.2015-1711
184. Mernitz H, Smith DE, Wood RJ, Russell RM, Wang X-D (2007) Inhibition of lung carcinogenesis by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and 9-cis retinoic acid in the A/J mouse model: evidence of retinoid mitigation of vitamin D toxicity. *Int J Cancer* 120:1402–1409. doi:10.1002/ijc.22462
185. Meyer HE, Røsbjerg TE, Bjørge T, Brustad M, Blomhoff R (2013) Vitamin D, season, and risk of prostate cancer: a nested case-control study within Norwegian health studies. *Am J Clin Nutr* 97:147–154. doi:10.3945/ajcn.112.039222
186. Michaëlsson K, Baron JA, Snellman G, Gedeberg R, Byberg L, Sundström J, Berglund L, Arnlöv J, Hellman P, Blomhoff R, Wolk A, Garmo H, Holmberg L, Melhus H (2010) Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 92:841–848. doi:10.3945/ajcn.2010.29749

187. Migliaccio S, Di Nisio A, Mele C, Scappaticcio L, Savastano S, Colao A (2019) Obesity and hypovitaminosis D: causality or casualty? *Int J Obes Suppl* 9:20–31. doi:10.1038/s41367-019-0010-8
188. Migliaccio S, Di Nisio A, Magno S, Romano F, Barrea L, Colao AM, Muscogiuri G, Savastano S (2022) Vitamin D deficiency: a potential risk factor for cancer in obesity? *Int J Obes* 46:707–717. doi:10.1038/s41366-021-01045-4
189. Millen AE, Wactawski-Wende J, Pettinger M, Melamed ML, Tylavsky FA, Liu S, Robbins J, LaCroix AZ, LeBoff MS, Jackson RD (2010) Predictors of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations among postmenopausal women: the Women's Health Initiative Calcium plus Vitamin D clinical trial. *Am J Clin Nutr* 91:1324–1335. doi:10.3945/ajcn.2009.28908
191. Mohr SB, Gorham ED, Alcaraz JE, Kane CI, Macera CA, Parsons JK, Wingard DL, Garland CF (2012) Does the evidence for an inverse relationship between serum vitamin D status and breast cancer risk satisfy the Hill criteria? *Dermatoendocrinol* 4:152–157. doi:10.4161/derm.20449
192. Mohr SB, Gorham ED, Kim J, Hofflich H, Garland CF (2014) Meta-analysis of vitamin D sufficiency for improving survival of patients with breast cancer. *Anticancer Res* 34:1163–1166
193. Mohr SB, Gorham ED, Kim J, Hofflich H, Cuomo RE, Garland CF (2015) Could vitamin D sufficiency improve the survival of colorectal cancer patients? *J Steroid Biochem Mol Biol* 148:239–244. doi:10.1016/j.jsbmb.2014.12.010
194. Moreno J, Krishnan AV, Feldman D (2005) Molecular mechanisms mediating the anti-proliferative effects of Vitamin D in prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 97:31–36. doi:10.1016/j.jsbmb.2005.06.012
196. Nakagawa K, Kawaura A, Kato S, Takeda E, Okano T (2005) 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a preventive factor in the metastasis of lung cancer. *Carcinogenesis* 26:429–440. doi:10.1093/carcin/bgh332
197. Nakagawa K, Sasaki Y, Kato S, Kubodera N, Okano T (2005) 22-Oxa-1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits metastasis and angiogenesis in lung cancer. *Carcinogenesis* 26:1044–1054. doi:10.1093/carcin/bgi049
198. National Academy of Sciences, Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium (2011) *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. National Academies Press, Washington D.C.
199. National Institutes of Health (NIH) Office of Dietary Supplements (2022) *Vitamin D. Fact Sheet for Health Professionals*. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>. Zugegriffen: 05. September 2023
200. Neuhouser ML, Sorensen B, Hollis BW, Ambis A, Ulrich CM, McTiernan A, Bernstein L, Wayne S, Gilliland F, Baumgartner K, Baumgartner R, Ballard-Barbash R (2008) Vitamin D insufficiency in a multiethnic cohort of breast cancer survivors. *Am J Clin Nutr* 88:133–139. doi:10.1093/ajcn/88.1.133
203. Ng K, Sargent DJ, Goldberg RM, Meyerhardt JA, Green EM, Pitot HC, Hollis BW, Pollak MN, Fuchs CS (2011) Vitamin D status in patients with stage IV colorectal cancer: findings from Intergroup trial N9741. *J Clin Oncol* 29:1599–1606. doi:10.1200/JCO.2010.31.7255
204. Ng C, Benedetto U (2016) Evidence Hierarchy. In: Biondi-Zoccai G (Hrsg) *Umbrella Reviews. Evidence Synthesis with Overviews of Reviews and Meta-Epidemiologic Studies*. Springer International Publishing, Cham, pp. 11–19

205. Niedermaier T, Gredner T, Kuznia S, Schöttker B, Mons U, Brenner H (2021) Vitamin D supplementation to the older adult population in Germany has the cost-saving potential of preventing almost 30 000 cancer deaths per year. *Mol Oncol* 15:1986–1994. doi:10.1002/1878-0261.12924
206. Niedermaier T, Gredner T, Kuznia S, Schöttker B, Mons U, Lakerveld J, Ahrens W, Brenner H (2022) Vitamin D food fortification in European countries: the underused potential to prevent cancer deaths. *Eur J Epidemiol* 37:309–320. doi:10.1007/s10654-022-00867-4
208. Ortega A, Lopez-Briz E, Fraga-Fuentes MD (2016) From Qualitative Reviews to Umbrella Reviews. In: Biondi-Zoccai G (Hrsg) *Umbrella Reviews. Evidence Synthesis with Overviews of Reviews and Meta-Epidemiologic Studies*. Springer International Publishing, Cham, pp. 21–41
209. Ottaiano A, Facchini S, Santorsola M, Nasti G, Facchini G, Montella L, Maurea N, Cascella M, Iervolino D, Facchini BA, Montopoli M, Consolo P, Quagliariello V, Rinaldi L, Berretta M (2023) Circulating Vitamin D Level and Its Impact on Mortality and Recurrence in Stage III Colorectal Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* 15: 3012. doi:10.3390/cancers15113012
211. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (2009) Levels of Evidence (March 2009). <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>. Zugegriffen: 29. Februar 2024
212. Papageorgiou SN, Biondi-Zoccai G (2016) Designing the Review. In: Biondi-Zoccai G (Hrsg) *Umbrella Reviews. Evidence Synthesis with Overviews of Reviews and Meta-Epidemiologic Studies*. Springer International Publishing, Cham, pp. 57–80
213. Papatheodorou S (2019) Umbrella reviews: what they are and why we need them. *Eur J Epidemiol* 34:543–546. doi:10.1007/s10654-019-00505-6
214. Pereira F, Larriba MJ, Muñoz A (2012) Vitamin D and colon cancer. *Endocr Relat Cancer* 19:R51-71. doi:10.1530/ERC-11-0388
216. Petrou S, Mamais I, Lavranos G, Tzanetakou IP, Chrysostomou S (2018) Effect of Vitamin D Supplementation in Prostate Cancer: A Systematic Review of Randomized Control Trials. *Int J Vitam Nutr Res* 88:100–112. doi:10.1024/0300-9831/a000494
217. Pike JW, Christakos S (2017) Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am* 46:815–843. doi:10.1016/j.ecl.2017.07.001
218. Pilz S, Kienreich K, Tomaschitz A, Ritz E, Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B, Matzi V, Lindenmann J, März W, Gandini S, Dekker JM (2013) Vitamin D and cancer mortality: systematic review of prospective epidemiological studies. *Anticancer Agents Med Chem* 13:107–117. doi:10.2174/1871520611307010107
219. Piura E, Chapman JW, Lipton A, Zhu L, Leitzel K, Wilson CF, Pritchard KI, Shepherd L, Pollak MN (2009) Serum 1-OH vitamin D (D) and prognosis of postmenopausal breast cancer (BC) patients: NCIC-CTG MA14 trial. *J Clin Oncol* 27: 534. doi:10.1200/jco.2009.27.15_suppl.534
220. Platz EA, Leitzmann MF, Hollis BW, Willett WC, Giovannucci E (2004) Plasma 1,25-dihydroxy- and 25-hydroxyvitamin D and subsequent risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control* 15:255–265. doi:10.1023/B:CACO.0000024245.24880.8a
221. Polek TC, Weigel NL (2002) Vitamin D and prostate cancer. *J Androl* 23:9–17. doi:10.1002/j.1939-4640.2002.tb02596.x

222. Pollock M, Fernandes RM, Becker LA, Pieper D, Hartling L (2023) Chapter V: Overviews of Reviews. In: Higgins JPT, Thomas J (Hrsg) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, 6. Aufl
225. Qian M, Lin J, Fu R, Qi S, Fu X, Yuan L, Qian L (2021) The Role of Vitamin D Intake on the Prognosis and Incidence of Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr Sci Vitaminol* 67:273–282. doi:10.3177/jnsv.67.273
226. Rabenberg M, Mensink GBM (2016) Vitamin-D-Status in Deutschland. *JoHM* 1:36–42. doi:10.17886/RKI-GBE-2016-036
227. Reijven PLM, Soeters PB (2020) Vitamin D: A magic bullet or a myth? *Clin Nutr* 39:2663–2674. doi:10.1016/j.clnu.2019.12.028
228. Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD, Eiríksdóttir G, Gaksch M, Grübler M, Grimnes G, Gudnason V, Lips P, Pilz S, van Schoor NM, Kiely M, Jorde R (2017) Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS One* 12:e0180512. doi:10.1371/journal.pone.0180512
229. Rhee H van der, Coebergh JW, Vries E de (2013) Is prevention of cancer by sun exposure more than just the effect of vitamin D? A systematic review of epidemiological studies. *Eur J Cancer* 49:1422–1436. doi:10.1016/j.ejca.2012.11.001
230. Robert Koch-Institut (2019) Antworten des Robert Koch-Instituts auf häufig gestellte Fragen zu Vitamin D. https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Vitamin_D/Vitamin_D_FAQ-Liste.html. Zugegriffen: 29. Februar 2024
231. Rohan TE, Negassa A, Chlebowski RT, Ceria-Ulep CD, Cochrane BB, Lane DS, Ginsberg M, Wassertheil-Smoller S, Page DL (2009) A randomized controlled trial of calcium plus vitamin D supplementation and risk of benign proliferative breast disease. *Breast Cancer Res Treat* 116:339–350. doi:10.1007/s10549-008-0213-0
232. Rose AAN, Elser C, Ennis M, Goodwin PJ (2013) Blood levels of vitamin D and early stage breast cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 141:331–339. doi:10.1007/s10549-013-2713-9
233. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA (2011) The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 96:53–58. doi:10.1210/jc.2010-2704
234. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Food and Nutrition Board (2011) Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. National Academies Press, Washington D.C.
235. Roth GA, Abate D, Abate KH et al (2018) Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 392:1736–1788. doi:10.1016/S0140-6736(18)32203-7
236. Sadoyu S, Tanni KA, Punrum N, Paengtraï S, Kategaew W, Promchit N, Lai NM, Thakkinstian A, Ngorsuraches S, Bangpan M, Veettil S, Chaiyakunapruk N (2022) Methodological approaches for assessing certainty of the evidence in umbrella reviews: A scoping review. *PLoS One* 17: e0269009. doi:10.1371/journal.pone.0269009
237. Sambrook PN, Chen JS, March LM, Cameron ID, Cumming RG, Lord SR, Schwarz J, Seibel MJ (2004) Serum parathyroid hormone is associated with increased mortality

- independent of 25-hydroxy vitamin d status, bone mass, and renal function in the frail and very old: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 89:5477–5481. doi:10.1210/jc.2004-0307
238. Scher HI, Jia X, Chi K, Wit R de, Berry WR, Albers P, Henick B, Waterhouse D, Ruether DJ, Rosen PJ, Meluch AA, Nordquist LT, Venner PM, Heidenreich A, Chu L, Heller G (2011) Randomized, open-label phase III trial of docetaxel plus high-dose calcitriol versus docetaxel plus prednisone for patients with castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 29:2191–2198. doi:10.1200/JCO.2010.32.8815
239. Schwartz GG, Hulka S (1990) Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? (Hypothesis). *Anticancer Res* 10:1307–1311
240. Scragg R, Sluyter JD (2021) Is There Proof of Extraskkeletal Benefits From Vitamin D Supplementation From Recent Mega Trials of Vitamin D? *JBMR Plus* 5:e10459. doi:10.1002/jbm4.10459
241. Scragg R, Khaw K-T, Toop L, Sluyter J, Lawes CMM, Waayer D, Giovannucci E, Camargo CA (2018) Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation and Cancer Risk: A Post Hoc Analysis of the Vitamin D Assessment Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 4: e182178. doi:10.1001/jamaoncol.2018.2178
242. Seufferlein T, Mayerle J, Böck S, Brunner T, Ettrich TJ, Grenacher L, Gress TM, Hackert T, Heinemann V, Kestler A, Sinn M, Tannapfel A, Wedding U, Uhl W (2022) S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom – Langversion 2.0 – Dezember 2021 – AWMF-Registernummer: 032/010OL. *Z Gastroenterol* 60:e812-e909. doi:10.1055/a-1856-7346
243. Shahvazi S, Soltani S, Ahmadi SM, Souza RJ de, Salehi-Abargouei A (2019) The Effect of Vitamin D Supplementation on Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Horm Metab Res* 51:11–21. doi:10.1055/a-0774-8809
244. Shapiro S (1994) Meta-analysis/Shmeta-analysis. *Am J Epidemiol* 140:771–778. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a117324
245. Shea BJ, Bouter LM, Peterson J, Boers M, Andersson N, Ortiz Z, Ramsay T, Bai A, Shukla VK, Grimshaw JM (2007) External validation of a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR). *PLoS One* 2:e1350. doi:10.1371/journal.pone.0001350
246. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358: j4008. doi:10.1136/bmj.j4008
247. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. Online Appendix 1: AMSTAR 2 guidance document. *BMJ* 358
249. Shen Y, Xia J, Yi C, Li T, Wang P, Dai L, Shi J, Wang K, Sun C, Ye H (2024) The association between circulating 25-hydroxyvitamin D and pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Nutr* 63:653–672. doi:10.1007/s00394-023-03302-w
250. Shrank WH, Patrick AR, Brookhart MA (2011) Healthy user and related biases in observational studies of preventive interventions: a primer for physicians. *J Gen Intern Med* 26:546–550. doi:10.1007/s11606-010-1609-1
251. Simboli-Campbell M, Narvaez CJ, Tenniswood M, Welsh JE (1996) 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ induces morphological and biochemical indices of apoptosis in MCF-7 breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 58:367–376. doi:10.1016/0960-0760(96)00055-6

252. Skaaby T, Husemoen LLN, Thuesen BH, Pisinger C, Jørgensen T, Roswall N, Larsen SC, Linneberg A (2014) Prospective population-based study of the association between serum 25-hydroxyvitamin-D levels and the incidence of specific types of cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 23:1220–1229. doi:10.1158/1055-9965.EPI-14-0007
253. Slim K, Marquillier T (2022) Umbrella reviews: A new tool to synthesize scientific evidence in surgery. *J Visc Surg* 159:144–149. doi:10.1016/j.jviscsurg.2021.10.001
254. Slominski AT, Kim T-K, Slominski RM, Song Y, Janjetovic Z, Podgorska E, Reddy SB, Song Y, Raman C, Tang EKY, Fabisiak A, Brzeminski P, Sicinski RR, Atigadda V, Jetten AM, Holick MF, Tuckey RC (2022) Metabolic activation of tachysterol3 to biologically active hydroxyderivatives that act on VDR, AhR, LXRs, and PPAR γ receptors. *The FASEB Journal* 36: e22451. doi:10.1096/fj.202200578R
255. Sluyter JD, Manson JE, Scragg R (2021) Vitamin D and Clinical Cancer Outcomes: A Review of Meta-Analyses. *JBMR Plus* 5: e10420. doi:10.1002/jbm4.10420
256. Song Z-Y, Yao Q, Zhuo Z, Ma Z, Chen G (2018) Circulating vitamin D level and mortality in prostate cancer patients: a dose-response meta-analysis. *Endocr Connect* 7:R294-R303. doi:10.1530/EC-18-0283
257. Song D, Deng Y, Liu K, Zhou L, Li N, Zheng Y, Hao Q, Yang S, Wu Y, Zhai Z, Li H, Dai Z (2019) Vitamin D intake, blood vitamin D levels, and the risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis of observational studies. *Aging* 11:12708–12732. doi:10.18632/aging.102597
259. Stambolsky P, Tabach Y, Fontemaggi G, Weisz L, Maor-Aloni R, Siegfried Z, Shiff I, Kogan I, Shay M, Kalo E, Blandino G, Simon I, Oren M, Rotter V (2010) Modulation of the vitamin D₃ response by cancer-associated mutant p53. *Cancer Cell* 17:273–285. doi:10.1016/j.ccr.2009.11.025
260. Stolzenberg-Solomon RZ, Vieth R, Azad A, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D (2006) A prospective nested case-control study of vitamin D status and pancreatic cancer risk in male smokers. *Cancer Research* 66:10213–10219. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-1876
261. Sun Y-Q, Langhammer A, Wu C, Skorpen F, Chen Y, Nilsen TIL, Romundstad PR, Mai X-M (2018) Associations of serum 25-hydroxyvitamin D level with incidence of lung cancer and histologic types in Norwegian adults: a case-cohort analysis of the HUNT study. *Eur J Epidemiol* 33:67–77. doi:10.1007/s10654-017-0324-1
262. Sun Y-Q, Brumpton BM, Bonilla C, Lewis SJ, Burgess S, Skorpen F, Chen Y, Nilsen TIL, Romundstad PR, Mai X-M (2018) Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of lung cancer and histologic types: a Mendelian randomisation analysis of the HUNT study. *Eur Respir J* 51. doi:10.1183/13993003.00329-2018
263. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 71:209–249. doi:10.3322/caac.21660
264. Tagliabue E, Raimondi S, Gandini S (2015) Vitamin D, Cancer Risk, and Mortality. *Adv Food Nutr Res* 75:1–52. doi:10.1016/bs.afnr.2015.06.003
265. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JPA (2014) Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 348:g2035

266. Theurich S, Wunderlich TF, Hallek M (2015) Adipositas: Hohe Relevanz für Krebs. *Dtsch Arztebl* 112:29–30. doi:10.3238/PersOnko.2015.09.25.08
267. Tommie JL, Pinney SM, Nommsen-Rivers LA (2018) Serum Vitamin D Status and Breast Cancer Risk by Receptor Status: A Systematic Review. *Nutr Cancer* 70:804–820. doi:10.1080/01635581.2018.1470653
268. Toriola AT, Nguyen N, Scheitler-Ring K, Colditz GA (2014) Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and prognosis among cancer patients: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 23:917–933. doi:10.1158/1055-9965.EPI-14-0053
269. Touvier M, Chan DSM, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, Riboli E, Hercberg S, Norat T (2011) Meta-analyses of vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms, and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20:1003–1016. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-1141
270. Tretli S, Hernes E, Berg JP, Hestvik UE, Robsahm TE (2009) Association between serum 25(OH)D and death from prostate cancer. *Br J Cancer* 100:450–454. doi:10.1038/sj.bjc.6604865
271. Tretli S, Schwartz GG, Torjesen PA, Robsahm TE (2012) 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* 23:363–370. doi:10.1007/s10552-011-9885-6
272. Trump DL (2018) Calcitriol and cancer therapy: A missed opportunity. *Bone Rep* 9:110–119. doi:10.1016/j.bonr.2018.06.002
273. Tuohimaa P, Tenkanen L, Ahonen M, Lumme S, Jellum E, Hallmans G, Stattin P, Harvei S, Hakulinen T, Luostarinen T, Dillner J, Lehtinen M, Hakama M (2004) Both high and low levels of blood vitamin D are associated with a higher prostate cancer risk: a longitudinal, nested case-control study in the Nordic countries. *Int J Cancer* 108:104–108. doi:10.1002/ijc.11375
274. Tuohimaa P, Tenkanen L, Syväla H, Lumme S, Hakulinen T, Dillner J, Hakama M (2007) Interaction of factors related to the metabolic syndrome and vitamin D on risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16:302–307. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0777
275. Turner AM, McGowan L, Millen A, Rajesh P, Webster C, Langman G, Rock G, Tachibana I, Tomlinson MG, Berditchevski F, Naidu B (2013) Circulating DBP level and prognosis in operated lung cancer: an exploration of pathophysiology. *Eur Respir J* 41:410–416. doi:10.1183/09031936.00002912
276. University of Washington (2020) GBD Compare. Viz Hub. Treemap (causes) Western Europe. Both sexes, All ages, 2019, Deaths. <http://ihmeuw.org/5atr>. Zugegriffen: 19. November 2020
277. van Dijk A, Outer P den, van Kranen H, Slaper H (2016) The action spectrum for vitamin D3: initial skin reaction and prolonged exposure. *Photochem Photobiol Sci* 15:896–909. doi:10.1039/c6pp00034g
278. van Harten-Gerritsen AS, Balvers MGJ, Witkamp RF, Kampman E, van Duijnhoven FJB (2015) Vitamin D, Inflammation, and Colorectal Cancer Progression: A Review of Mechanistic Studies and Future Directions for Epidemiological Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 24:1820–1828. doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-0601
279. Vaughan-Shaw PG, Buijs LF, Blackmur JP, Theodoratou E, Zgaga L, Din FVN, Farrington SM, Dunlop MG (2020) The effect of vitamin D supplementation on survival in

- patients with colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Cancer* 123:1705–1712. doi:10.1038/s41416-020-01060-8
281. Voltan G, Cannito M, Ferrarese M, Ceccato F, Camozzi V (2023) Vitamin D: An Overview of Gene Regulation, Ranging from Metabolism to Genomic Effects. *Genes (Basel)* 14: 1691. doi:10.3390/genes14091691
283. Voutsadakis IA (2021) Vitamin D baseline levels at diagnosis of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 14:16–26. doi:10.1016/j.hemonc.2020.08.005
284. Vrieling A, Hein R, Abbas S, Schneeweiss A, Flesch-Janys D, Chang-Claude J (2011) Serum 25-hydroxyvitamin D and postmenopausal breast cancer survival: a prospective patient cohort study. *Breast Cancer Res* 13. doi:10.1186/bcr2920
286. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL et al (2006) Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 354:684–696. doi:10.1056/NEJMoa055222
288. Webb AR, DeCosta BR, Holick MF (1989) Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D₃ by causing its photodegradation. *J Clin Endocrinol Metab* 68:882–887. doi:10.1210/jcem-68-5-882
289. Wei H, Jing H, Wei Q, Wei G, Heng Z (2018) Associations of the risk of lung cancer with serum 25-hydroxyvitamin D level and dietary vitamin D intake: A dose-response PRISMA meta-analysis. *Medicine* 97:e12282. doi:10.1097/MD.00000000000012282
290. Wei D, Wang L, Zuo X, Bresalier RS (2021) Vitamin D: Promises on the Horizon and Challenges Ahead for Fighting Pancreatic Cancer. *Cancers* 13: 2716. doi:10.3390/cancers13112716
291. Weinstein SJ, Yu K, Horst RL, Ashby J, Virtamo J, Albanes D (2011) Serum 25-hydroxyvitamin D and risks of colon and rectal cancer in Finnish men. *Am. J. Epidemiol.* 173:499–508. doi:10.1093/aje/kwq398
292. Welsh J (2021) Vitamin D and Breast Cancer: Mechanistic Update. *JBMR Plus* 5: e10582. doi:10.1002/jbm4.10582
293. Welsh JE (1994) Induction of apoptosis in breast cancer cells in response to vitamin D and antiestrogens. *Biochemistry and Cell Biology* 72:537–545
294. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer (2004) Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Bd 83. IARC Press, Lyon
295. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF (2000) Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 72:690–693
296. Wu G, Xue M, Zhao Y, Han Y, Zhang S, Zhang J, Li C, Xu J (2020) Low circulating 25-hydroxyvitamin D level is associated with increased colorectal cancer mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Biosci Rep* 40: BSR20201008. doi:10.1042/BSR20201008
297. Xu Y, Shao X, Yao Y, Xu L, Chang L, Jiang Z, Lin Z (2014) Positive association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and prostate cancer risk: new findings from an updated meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 140:1465–1477. doi:10.1007/s00432-014-1706-3
298. Xu J, Yuan X, Tao J, Yu N, Wu R, Zhang Y (2018) Association of Circulating 25-Hydroxyvitamin D Levels with Colorectal Cancer: An Updated Meta-Analysis. *J Nutr Sci Vitaminol* 64:432–444. doi:10.3177/jnsv.64.432

299. Yang L, Zhao H, Liu K, Wang Y, Liu Q, Sun T, Chen S, Ren L (2021) Smoking behavior and circulating vitamin D levels in adults: A meta-analysis. *Food Sci Nutr* 9:5820–5832. doi:10.1002/fsn3.2488
300. Yin L, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H (2009) Metaanalysis of longitudinal studies: serum vitamin D and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 33:435–445
303. Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM, Hewison M (2001) Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 86:888–894. doi:10.1210/jcem.86.2.7220
304. Zentrum für Krebsregisterdaten, Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (2023) Krebs in Deutschland für 2019/2020
305. Zgaga L, Theodoratou E, Farrington SM, Din FVN, Ooi LY, Glodzik D, Johnston S, Tenesa A, Campbell H, Dunlop MG (2014) Plasma vitamin D concentration influences survival outcome after a diagnosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 32:2430–2439. doi:10.1200/JCO.2013.54.5947
306. Zhang L, Wang S, Che X, Li X (2015) Vitamin D and lung cancer risk: a comprehensive review and meta-analysis. *Cell Physiol Biochem* 36:299–305. doi:10.1159/000374072
307. Zhang X, Huang X-Z, Chen W-J, Wu J, Chen Y, Wu C-C, Wang Z-N (2017) Plasma 25-hydroxyvitamin D levels, vitamin D intake, and pancreatic cancer risk or mortality: a meta-analysis. *Oncotarget* 8:64395–64406. doi:10.18632/oncotarget.18888
308. Zhang L, Zou H, Zhao Y, Hu C, Atanda A, Qin X, Jia P, Jiang Y, Qi Z (2019) Association between blood circulating vitamin D and colorectal cancer risk in Asian countries: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ Open* 9:e030513. doi:10.1136/bmjopen-2019-030513
309. Zhang X, Niu W (2019) Meta-analysis of randomized controlled trials on vitamin D supplement and cancer incidence and mortality. *Biosci Rep* 39: BSR20190369. doi:10.1042/BSR20190369
310. Zhao Z, Cai W, Xing J, Zhao C (2023) Lower vitamin D levels and VDR variants are risk factors for breast cancer: an updated meta-analysis. *Nucleosides, nucleotides & nucleic acids* 42:17–37. doi:10.1080/15257770.2022.2107217
311. Zheng S, Zhu Z, Ding C (2023) How can we design a proper trial for vitamin D treatment of diseases? Facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 14:1146–1149. doi:10.1002/jcsm.13200
312. Zhou W, Suk R, Liu G, Park S, Neuberg DS, Wain JC, Lynch TJ, Giovannucci E, Christiani DC (2005) Vitamin D is associated with improved survival in early-stage non-small cell lung cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14:2303–2309. doi:10.1158/1055-9965.EPI-05-0335
313. Zhou W, Heist RS, Liu G, Asomaning K, Neuberg DS, Hollis BW, Wain JC, Lynch TJ, Giovannucci E, Su L, Christiani DC (2007) Circulating 25-hydroxyvitamin D levels predict survival in early-stage non-small-cell lung cancer patients. *J Clin Oncol* 25:479–485. doi:10.1200/JCO.2006.07.5358

Anhang

Anhang 1 – exkludierte Studien zum Mammakarzinom

Tab. Anhang 1: 26 exkludierte Studien zum Mammakarzinom, mit Begründung (eig. Darstellung)

Grund für Ausschluss	Titel
Studientyp	
- inkludierte Studientypen/ -anzahl nicht gemäß Einschlusskriterien	<p>Bauer SR, Hankinson SE, Bertone-Johnson ER, Ding EL (2013) Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies. <i>Medicine</i> 92:123–131. doi:10.1097/MD.0b013e3182943bc2</p> <p>Chen P, Li M, Gu X, Liu Y, Li X, Li C, Wang Y, Xie D, Wang F, Yu C, Li J, Chen X, Chu R, Zhu J, Ou Z, Wang H (2013) Higher blood 25(OH)D level may reduce the breast cancer risk: evidence from a Chinese population based case-control study and meta-analysis of the observational studies. <i>PLoS ONE</i> 8:e49312. doi:10.1371/journal.pone.0049312</p> <p>Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA (2011) Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. <i>Ann Intern Med</i> 155:827–838. doi:10.7326/0003-4819-155-12-201112200-00005</p> <p>Dennehy C, Tsourounis C (2010) A review of select vitamins and minerals used by postmenopausal women. <i>Maturitas</i> 66:370–380. doi:10.1016/j.maturitas.2010.06.003</p> <p>Gandini S, Boniol M, Haukka J, Byrnes G, Cox B, Sneyd MJ, Mullie P, Autier P (2011) Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. <i>Int J Cancer</i> 128:1414–1424. doi:10.1002/ijc.25439</p> <p>Grant WB (2010) Relation between prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D level and incidence of breast, colorectal, and other cancers. <i>J Photochem Photobiol B</i> 101:130–136. doi:10.1016/j.jphoto-biol.2010.04.008</p> <p>Grant WB (2011) Effect of interval between serum draw and follow-up period on relative risk of cancer incidence with respect to 25-hydroxyvitamin D level: Implications for meta-analyses and setting vitamin D guidelines. <i>Dermatoendocrinol</i> 3:199–204. doi:10.4161/derm.3.3.15364</p> <p>Grant WB, Peiris AN (2010) Possible role of serum 25-hydroxyvitamin D in black-white health disparities in the United States. <i>J Am Med Dir Assoc</i> 11:617–628. doi:10.1016/j.jamda.2010.03.013</p> <p>Hong Z, Tian C, Zhang X (2012) Dietary calcium intake, vitamin D levels, and breast cancer risk: a dose-response analysis of observational studies. <i>Breast Cancer Res Treat</i> 136:309–312. doi:10.1007/s10549-012-2172-8</p> <p>Lagunova Z, Porojnicu AC, Grant WB, Bruland O, Moan JE (2010) Obesity and increased risk of cancer: does decrease of serum 25-hydroxyvitamin D level with increasing body mass index explain some of the association? <i>Mol Nutr Food Res</i> 54:1127–1133. doi:10.1002/mnfr.200900512</p> <p>Mohr SB, Gorham ED, Alcaraz JE, Kane CJ, Macera CA, Parsons JK, Wingard DL, Garland CF (2011) Serum 25-hydroxyvitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. <i>Anticancer Res</i> 31:2939–2948</p> <p>Shekarriz-Foumani R, Khodaie F (2016) The Correlation of Plasma 25-Hydroxyvitamin D Deficiency With Risk of Breast Neoplasms: A Systematic Review. <i>Iran J Cancer Prev</i> 9:e4469. doi:10.17795/ijcp-4469</p> <p>Tommie JL, Pinney SM, Nommsen-Rivers LA (2018) Serum Vitamin D Status and Breast Cancer Risk by Receptor Status: A Systematic Review. <i>Nutr Cancer</i> 70:804–820. doi:10.1080/01635581.2018.1470653</p>

	<p>Wang D, Vélez de-la-Paz OI, Zhai J-X, Liu D-W (2013) Serum 25-hydroxyvitamin D and breast cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. <i>Tumour Biol</i> 34:3509–3517. doi:10.1007/s13277-013-0929-2</p> <p>Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H (2010) Meta-analysis: serum vitamin D and breast cancer risk. <i>Eur J Cancer</i> 46:2196–2205. doi:10.1016/j.ejca.2010.03.037</p>
- narrativer Review	<p>Giammanco M, Di Majo D, La Guardia M, Aiello S, Crescimanno M, Flandina C, Tumminello FM, Leto G (2015) Vitamin D in cancer chemoprevention. <i>Pharm Biol</i> 53:1399–1434. doi:10.3109/13880209.2014.988274</p> <p>Moukayed M, Grant WB (2017) The roles of UVB and vitamin D in reducing risk of cancer incidence and mortality: A review of the epidemiology, clinical trials, and mechanisms. <i>Rev Endocr Metab Disord</i> 18:167–182. doi:10.1007/s11154-017-9415-2</p>
- kein syst. Review gemäß Einschlusskriterien	<p>Ordóñez-Mena JM, Schöttker B, Fedirko V, Jenab M, Olsen A, Halkjær J, Kampman E, Groot L de, Jansen E, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Siganos G, Wilsgaard T, Perna L, Hollecsek B, Pettersson-Kymmer U, Orfanos P, Trichopoulou A, Boffetta P, Brenner H (2016) Pre-diagnostic vitamin D concentrations and cancer risks in older individuals: an analysis of cohorts participating in the CHANCES consortium. <i>Eur J Epidemiol</i> 31:311–323. doi:10.1007/s10654-015-0040-7</p> <p>Poole EM, Shu X, Caan BJ, Flatt SW, Holmes MD, Lu W, Kwan ML, Nechuta SJ, Pierce JP, Chen WY (2013) Postdiagnosis supplement use and breast cancer prognosis in the After Breast Cancer Pooling Project. <i>Breast Cancer Res Treat</i> 139:529–537. doi:10.1007/s10549-013-2548-4</p> <p>Vrieling A, Seibold P, Johnson TS, Heinz J, Obi N, Kaaks R, Flesch-Janys D, Chang-Claude J (2014) Circulating 25-hydroxyvitamin D and postmenopausal breast cancer survival: Influence of tumor characteristics and lifestyle factors? <i>Int J Cancer</i> 134:2972–2983. doi:10.1002/ijc.28628</p> <p>Cuenca-Micó O, Aceves C (2020) Micronutrients and Breast Cancer Progression: A Systematic Review. <i>Nutrients</i> 12. doi:10.3390/nu12123613</p>
Falsches Outcome	
- Outcome nicht gemäß Einschlusskriterien	<p>Griffin N, Dowling M (2018) Vitamin D supplementation and clinical outcomes in cancer survivorship. <i>Br J Nurs</i> 27:1121–1128. doi:10.12968/bjon.2018.27.19.1121</p> <p>Voutsadakis IA (2020) Vitamin D baseline levels at diagnosis of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>Hematol Oncol Stem Cell Ther.</i> doi:10.1016/j.hemonc.2020.08.005</p>
Falsche Intervention/ Exposure	
- auch Sonnenbestrahlung	<p>Rhee H van der, Coebergh JW, Vries E de (2013) Is prevention of cancer by sun exposure more than just the effect of vitamin D? A systematic review of epidemiological studies. <i>Eur J Cancer</i> 49:1422–1436. doi:10.1016/j.ejca.2012.11.001</p>
- auch Calcium	<p>Sperati F, Vici P, Maugeri-Saccà M, Stranges S, Santesso N, Mariani L, Giordano A, Sergi D, Pizzuti L, Di Lauro L, Montella M, Crispo A, Mottolese M, Barba M (2013) Vitamin D supplementation and breast cancer prevention: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. <i>PLoS One</i> 8:e69269. doi:10.1371/journal.pone.0069269</p> <p>Zhou L, Chen B, Sheng L, Turner A (2020) The effect of vitamin D supplementation on the risk of breast cancer: a trial sequential meta-analysis. <i>Breast Cancer Res Treat</i> 182:1–8. doi:10.1007/s10549-020-05669-4</p>

Anhang 2 – exkludierte Studien zum Prostatakarzinom

Tab. Anhang 2: sieben exkludierte Studien zum Prostatakarzinom, mit Begründung (eig. Darstellung)

<u>Grund für Ausschluss</u>	<u>Titel</u>
Studientyp	
- inkludierte Studientypen/ -anzahl nicht gemäß Einschlusskriterien	<p>Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA (2011) Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. <i>Ann Intern Med</i> 155:827–838. doi:10.7326/0003-4819-155-12-201112200-00005</p> <p>Grant WB (2011) Effect of interval between serum draw and follow-up period on relative risk of cancer incidence with respect to 25-hydroxyvitamin D level: Implications for meta-analyses and setting vitamin D guidelines. <i>Dermatoendocrinol</i> 3:199–204. doi:10.4161/derm.3.3.15364</p> <p>Newberry SJ, Chung M, Shekelle PG, Booth MS, Liu JL, Maher AR, Motala A, Cui M, Perry T, Shanman R, Balk EM (2014) Vitamin D and Calcium: A Systematic Review of Health Outcomes (Update). <i>Evid Rep Technol Assess (Full Rep)</i>:1–929. doi:10.23970/AHRQEPERTA217</p> <p>Posadzki P, Lee MS, Onakpoya I, Lee HW, Ko BS, Ernst E (2013) Dietary supplements and prostate cancer: A systematic review of double-blind, placebo-controlled randomised clinical trials. <i>Maturitas</i> 75:125–130</p>
- narrativer Review	<p>Giammanco M, Di Majo D, La Guardia M, Aiello S, Crescimanno M, Flandina C, Tumminello FM, Leto G (2015) Vitamin D in cancer chemoprevention. <i>Pharm Biol</i> 53:1399–1434. doi:10.3109/13880209.2014.988274</p>
Falsche Intervention/ Exposure	
- auch Sonnenbestrahlung	<p>Rhee H van der, Coebergh JW, Vries E de (2013) Is prevention of cancer by sun exposure more than just the effect of vitamin D? A systematic review of epidemiological studies. <i>Eur J Cancer</i> 49:1422–1436. doi:10.1016/j.ejca.2012.11.001</p>
- nur Calcium	<p>Fortmann SP, Burda BU, Senger CA, Lin JS, Beil TL, O'Connor E, Whitlock EP (2013) Vitamin, Mineral, and Multivitamin Supplements for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews, Rockville (MD)</p>

Anhang 3 – exkludierte Studien zum Pankreaskarzinom

Tab. Anhang 3: zwei exkludierte Studien zum Pankreaskarzinom, mit Begründung (eig. Darstellung)

<u>Grund für Ausschluss</u>	<u>Titel</u>
Studientyp	
- inkludierte Studientypen/ -anzahl nicht gemäß Einschlusskriterien	<p>Newberry SJ, Chung M, Shekelle PG, Booth MS, Liu JL, Maher AR, Motala A, Cui M, Perry T, Shanman R, Balk EM (2014) Vitamin D and Calcium: A Systematic Review of Health Outcomes (Update). <i>Evid Rep Technol Assess (Full Rep)</i>:1–929. doi:10.23970/AHRQEPERTA217</p>
Irrelevante Fragestellung	
- Wirkungsmechanismen	<p>Davis-Yadley AH, Malafa MP (2015) Vitamins in pancreatic cancer: a review of underlying mechanisms and future applications. <i>Adv Nutr</i> 6:774–802. doi:10.3945/an.115.009456</p>

Anhang 4 – exkludierte Studien zum kolorektalen Karzinom

Tab. Anhang 4: 25 exkludierte Studien zum kolorektalen Karzinom, mit Begründung (eig. Darstellung)

<u>Grund für Ausschluss</u>	<u>Titel</u>
Studientyp	
- inkludierte Studientypen/ -anzahl nicht gemäß Einschlusskriterien	<p>Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P (2014) Vitamin D status and ill health: a systematic review. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> 2:76–89. doi:10.1016/S2213-8587(13)70165-7</p> <p>Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA (2011) Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. <i>Ann Intern Med</i> 155:827–838. doi:10.7326/0003-4819-155-12-201112200-00005</p> <p>Gandini S, Boniol M, Haukka J, Byrnes G, Cox B, Sneyd MJ, Mullie P, Autier P (2011) Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. <i>Int J Cancer</i> 128:1414–1424. doi:10.1002/ijc.25439</p> <p>Garland CF, Gorham ED (2017) Dose-response of serum 25-hydroxyvitamin D in association with risk of colorectal cancer: A meta-analysis. <i>J Steroid Biochem Mol Biol</i> 168:1–8. doi:10.1016/j.jsbmb.2016.12.003</p> <p>Grant WB (2010) Relation between prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D level and incidence of breast, colorectal, and other cancers. <i>J Photochem Photobiol B</i> 101:130–136. doi:10.1016/j.jphotobiol.2010.04.008</p> <p>Hiraki LT, Joshi AD, Ng K, Fuchs CS, Ma J, Hazra A, Peters U, Karlson EW, Giovannucci E, Kraft P, Chan AT (2014) Joint effects of colorectal cancer susceptibility loci, circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of colorectal cancer. <i>PLoS One</i> 9:e92212. doi:10.1371/journal.pone.0092212</p> <p>Kanellopoulou A, Riza E, Samoli E, Benetou V (2020) Dietary Supplement Use after Cancer Diagnosis in Relation to Total Mortality, Cancer Mortality and Recurrence: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Nutr Cancer</i> 73:16-30. doi:10.1080/01635581.2020.1734215</p> <p>Lagunova Z, Porojnicu AC, Grant WB, Bruland O, Moan JE (2010) Obesity and increased risk of cancer: does decrease of serum 25-hydroxyvitamin D level with increasing body mass index explain some of the association? <i>Mol Nutr Food Res</i> 54:1127–1133. doi:10.1002/mnfr.200900512</p> <p>Ou B, Zhao J, Guan S, Lu A (2015) Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and survival of colorectal cancer patients: a meta-analysis. <i>Eur J Cancer</i> 51:786–788. doi:10.1016/j.ejca.2015.01.010</p> <p>Pericleous M, Mandair D, Caplin ME (2013) Diet and supplements and their impact on colorectal cancer. <i>J Gastrointest Oncol</i> 4:409–423. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2013.003</p> <p>Veettil SK, Jinatongthai P, Nathisuwan S, Teerawattanapong N, Ching SM, Lim KG, Saokaew S, Phisalprapa P, Reid CM, Chaiyakunapruk N (2018) Efficacy and safety of chemopreventive agents on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and network meta-analysis. <i>Clin Epidemiol</i> 10:1433–1445. doi:10.2147/CLEP.S174120</p> <p>Zhang L, Zou H, Zhao Y, Hu C, Atanda A, Qin X, Jia P, Jiang Y, Qi Z (2019) Association between blood circulating vitamin D and colorectal cancer risk in Asian countries: a systematic review and dose-response meta-analysis. <i>BMJ Open</i> 9:e030513. doi:10.1136/bmjopen-2019-030513</p>
- narrativer Review	<p>Giammanco M, Di Majo D, La Guardia M, Aiello S, Crescimanno M, Flandina C, Tumminello FM, Leto G (2015) Vitamin D in cancer chemoprevention. <i>Pharm Biol</i> 53:1399–1434. doi:10.3109/13880209.2014.988274</p> <p>Giovannucci E (2010) Epidemiology of vitamin D and colorectal cancer: casual or causal link? <i>J Steroid Biochem Mol Biol</i> 121:349–354. doi:10.1016/j.jsbmb.2010.03.085</p>

	Jacobs ET, Kohler LN, Kunihiro AG, Jurutka PW (2016) Vitamin D and Colorectal, Breast, and Prostate Cancers: A Review of the Epidemiological Evidence. <i>J Cancer</i> 7:232–240. doi:10.7150/jca.13403 Ng K (2014) Vitamin D for Prevention and Treatment of Colorectal Cancer: What is the Evidence? <i>Curr Colorectal Cancer Rep</i> 10:339–345. doi:10.1007/s11888-014-0238-1 Tagliabue E, Raimondi S, Gandini S (2015) Vitamin D, Cancer Risk, and Mortality. <i>Adv Food Nutr Res</i> 75:1–52. doi:10.1016/bs.afnr.2015.06.003
- Grundlage einer neueren Übersichtsarbeit („Vorgängerstudie“)	Lee JE, Li H, Chan AT, Hollis BW, Lee I-M, Stampfer MJ, Wu K, Giovannucci E, Ma J (2011) Circulating levels of vitamin D and colon and rectal cancer: the Physicians' Health Study and a meta-analysis of prospective studies. <i>Cancer Prev Res (Phila)</i> 4:735–743. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-10-0289 Maalmi H, Ordóñez-Mena JM, Schöttker B, Brenner H (2014) Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. <i>Eur J Cancer</i> 50:1510–1521. doi:10.1016/j.ejca.2014.02.006
Falsches Outcome	
- kolorektale Adenome	Choi YJ, Kim YH, Cho CH, Kim SH, Lee JE (2015) Circulating levels of vitamin D and colorectal adenoma: A case-control study and a meta-analysis. <i>World J Gastroenterol</i> 21:8868–8877. doi:10.3748/wjg.v21.i29.8868 Lee JE (2011) Circulating levels of vitamin D, vitamin D receptor polymorphisms, and colorectal adenoma: a meta-analysis. <i>Nutr Res Pract</i> 5:464–470. doi:10.4162/nrp.2011.5.5.464 Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H (2011) Meta-analysis: Serum vitamin D and colorectal adenoma risk. <i>Prev Med</i> 53:10–16. doi:10.1016/j.ypmed.2011.05.013
Falsche Intervention/ Exposure	
- auch Sonnenbestrahlung	Rhee H van der, Coebergh JW, Vries E de (2013) Is prevention of cancer by sun exposure more than just the effect of vitamin D? A systematic review of epidemiological studies. <i>Eur J Cancer</i> 49:1422–1436. doi:10.1016/j.ejca.2012.11.001
- auch Calcium	Cooper K, Squires H, Carroll C, Papaioannou D, Booth A, Logan RF, Maguire C, Hind D, Tappenden P (2010) Chemoprevention of colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> 14:1–206. doi:10.3310/hta14320
Irrelevante Fragestellung	
- Wirkungsmechanismen	van Harten-Gerritsen AS, Balvers MGJ, Witkamp RF, Kampman E, van Duijnhoven FJB (2015) Vitamin D, Inflammation, and Colorectal Cancer Progression: A Review of Mechanistic Studies and Future Directions for Epidemiological Studies. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> 24:1820–1828. doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-0601

Anhang 5 – exkludierte Studien zum Bronchialkarzinom

Tab. Anhang 5: eine exkludierte Studie zum Bronchialkarzinom, mit Begründung (eig. Darstellung)

Grund für Ausschluss	Titel
Falsche Intervention/ Exposure	
- auch Calcium	Cortés-Jofré M, Rueda J-R, Asenjo-Lobos C, Madrid E, Bonfill Cosp X (2020) Drugs for preventing lung cancer in healthy people. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 3:CD002141. doi:10.1002/14651858.CD002141.pub3

Publikationen/ Dank

Bislang keine Publikation der Arbeit bzw. Teilen davon; Publikation ist in Vorbereitung.

Zum Abschluss dieser Arbeit möchte ich mich bei meinem Betreuer Prof. Dr. Jörg Reichrath für die Inspiration zum Thema und die geduldige Betreuung im Rahmen der Erstellung der Arbeit bedanken. Ebenso möchte ich meinem Arbeitgeber, der Deutschen Hochschule für Prävention und Gesundheitsmanagement (DHfPG) danken, der mir im Rahmen des Graduiertenprogramms von DHfPG und Universität des Saarlandes die Erstellung der vorliegenden Arbeit ermöglichte.

Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

