

Sabine Kuznia

Dr. sc. hum.

Test of efficacy of a personalized vitamin D supplementation to treat vitamin D deficiency in colorectal cancer patients and the potential implications on cancer prognosis

Einrichtung: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. Ben Schöttker

Vitamin-D-Mangel ist weltweit verbreitet und kommt besonders bei Krebspatienten häufig vor. In der klinischen Praxis wird eine Vitamin-D-Insuffizienz meist weder diagnostiziert noch behandelt und das optimale Dosierungsschema ist ebenfalls unbekannt. Für eine rasche Anhebung des 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegels auf ein ideales Niveau ist eine Individualisierung der Initialdosis und die Berücksichtigung von Faktoren, die die Wirksamkeit der Supplementierung beeinflussen, sinnvoll. Solch eine personalisierte Vitamin-D₃-Initialdosis wurde noch nicht bei Krebspatienten untersucht. In einer eigenen Analyse untersuchte ich im Rahmen einer klinischen Prüfung die Wirksamkeit und Sicherheit einer individuellen Vitamin-D₃-Gabe um den 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel auf ein optimales Niveau anzuheben.

Die Erkenntnisse aus klinischen Studien über den Effekt von Vitamin D₃ auf die Krebsmortalität waren zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit widersprüchlich. Daher war ein weiteres Ziel dieser Dissertation, die Durchführung eines systematischen Reviews, die Aktualisierung früherer Meta-Analysen mit kürzlich veröffentlichten oder unveröffentlichten randomisierten kontrollierten Studien und die Neuanalyse individueller Patientendaten um die Wirksamkeit von Vitamin D₃ auf die Krebsmortalität in der Allgemeinbevölkerung und auf das Überleben von Krebspatienten abzuschätzen.

Relevante Literatur für den systematischen Review wurde in den Datenbanken MEDLINE, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews und Kleijnen Systematic Reviews Evidence identifiziert. Die eingeschlossenen Studien verglichen Vitamin D₃ mit Placebo in einer beliebigen Population und untersuchten prospektiv Krebsmortalität, Krebsüberleben und/oder krebspezifisches Überleben. Die Meta-Analyse von 14 Studien (104.727 Teilnehmer und 2.015 Krebstodesfälle) ergab eine statistisch nicht signifikante Verringerung der Krebssterblichkeit um 6%, ohne

Hinweis auf Heterogenität oder Publikationsbias. Ähnliche Ergebnisse erzielten die Meta-Analysen der individuellen Patientendaten zur Krebsmortalität in der Allgemeinbevölkerung, zum Gesamtüberleben und zum krebspezifischen Überleben von Krebspatienten (Krebsdiagnose erfolgte meist nach Randomisierung). Die Subgruppenanalyse zeigte eine statistisch signifikante Verringerung der Krebsmortalität um 12% in der Vitamin-D₃-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe in den zehn Studien mit täglicher Gabe, nicht aber in den vier Studien mit einer Bolus-Gabe. Beschränkte man die Subgruppenanalysen der individuellen Patientendaten auf Studien mit täglicher Dosierung, ergaben sich biologisch plausible Ergebnisse: Erwachsene im Alter von 70 Jahren oder älter und bei denen die Vitamin-D₃-Therapie vor oder zumindest kurz nach der Krebsdiagnose begonnen wurde, schienen am meisten von einer täglichen Gabe zu profitieren – die Konfidenzintervalle der Effektschätzer überlappten sich jedoch in jeder Subgruppe. Die Ergebnisse beruhen auf einer ungezielten Vitamin-D₃-Gabe von Personen mit und ohne Vitamin-D-Insuffizienz, sodass das Potenzial für diejenigen mit niedrigem Vitamin-D-Status vermutlich erheblich unterschätzt wird.

Aus der randomisierten, placebo-kontrollierten VICTORIA-Studie, analysierte ich die ersten 74 rekrutierten deutschen Erwachsenen mit nicht-metastasiertem Darmkrebs, die sich innerhalb des letzten Jahres einer Tumoroperation unterzogen hatten und einen 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel kleiner als 50 nmol/L aufwiesen. Die Studienteilnehmer erhielten in den ersten 11 Tagen eine auf den 25-Hydroxyvitamin-D-Grundwert und den Body Mass Index abgestimmte Initialdosis, gefolgt von einer täglichen Erhaltungsdosis mit 2,000 Internationale Einheiten Vitamin D₃ bis zum Ende der 12 Woche. Die mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Werte betragen für Screening, Besuch 1 (Ende der Initialdosis) und Besuch 2 (Ende der Erhaltungsdosis) 27.6, 31.0 und 34.1 nmol/L in der Placebogruppe bzw. 25.9, 63.1 und 75.5 nmol/L in der Verumgruppe. Die Prävalenz eines als ausreichend erachteten 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel (entspricht 50 nmol/L oder mehr) bei Besuch 1 und 2 betrug 3,5 % und 17,4 % in der Placebogruppe und 80,0 % und 100 % in der Verumgruppe. 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel über 150 nmol/L oder eine Hyperkalzämie wurden nicht beobachtet. Eine bei Besuch 1 auftretende Hyperkalziurie (n = 5 in der Verum- und n = 1 in der Placebogruppe; $p = 0,209$) bildete sich nach Absetzen der Studienmedikation wieder zurück. Folglich konnte mit der individualisierten Initialdosis der 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel wirksam und sicher erhöht und die erreichten Werte mit täglich 2,000 Internationale Einheiten Vitamin D₃ aufrechterhalten werden.

Meine Ergebnisse unterstreichen das unschätzbare gesundheitspolitische Potential der getesteten personalisierten Vitamin-D₃-Gabe in der onkologischen Versorgung, da sie eine

optimale Anhebung des 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegels bei nahezu vernachlässigbarem Risiko unerwünschter Ereignisse und sehr geringen Behandlungskosten ermöglicht. Gemäß meiner Meta-Analyse, führt eine tägliche Vitamin-D₃-Gabe zu einer um 12% verringerten Krebsmortalität.