

Aus der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Erich-Franz Solomayer

Verlauf des 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegels im ersten Jahr nach Diagnose eines nicht-metastasierten Mammakarzinoms

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2024

vorgelegt von
Laura Alicia Altmayer,
geboren am 20.01.1998 in Saarlouis

Tag der Promotion:	15.07.2024
Dekan:	Prof. Dr. Michael D. Menger
Berichterstatter:	Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer Prof. Dr. Jörg Reichrath

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1. Zusammenfassung.....	1
2. Einleitung	3
2.1. Nicht-metastasiertes Mammakarzinom.....	3
2.1.1. Epidemiologie.....	3
2.1.2. Ätiologie und Risikofaktoren.....	4
2.1.3. Klinik und Symptome	4
2.1.4. TNM-Klassifikation	5
2.1.5. Diagnostik und Staging	6
2.1.6. Histopathologie und Grading.....	6
2.1.7. Therapie	7
2.1.7.1. Vorbemerkung	7
2.1.7.2. Operation	7
2.1.7.3. Strahlentherapie.....	8
2.1.7.4. Medikamentöse Therapie	8
2.1.8. Nahrungsergänzungsmittel nach Krebsdiagnose	9
2.1.9. Prognose.....	10
2.2. Körperliche Aktivität	10
2.2.1. Vorbemerkung.....	10
2.2.2. Auswirkungen von körperlicher Aktivität auf den menschlichen Körper und auf das Immunsystem von Gesunden.....	10
2.2.3. Auswirkungen von körperlicher Aktivität auf den menschlichen Körper und auf das Immunsystem von Krebserkrankten.....	11
2.2.4. Körperliche Aktivität im Zusammenhang mit Vitamin D	12
2.3. Vitamin D	12
2.3.1. Synthese und Stoffwechsel von Vitamin D ₃	12
2.3.2. Synthese und Stoffwechsel von Vitamin D ₂ und Begriffserklärung	13
2.3.3. Bedeutung und Funktionen	14
2.3.4. Vorkommen in der Nahrung	15
2.3.5. Formen und Bioverfügbarkeit.....	16
2.3.6. Referenzwerte.....	17
2.3.7. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung für eine opti- male Sonnenlichtexposition	19

Inhaltsverzeichnis

2.3.8.	Aktuelle Zahlen bezüglich des Vitamin-D-Status in Deutschland	21
2.3.9.	Klinische Bedeutung von Vitamin-D-Überdosierung und -Mangel	22
2.3.10.	Aktueller Forschungs- und Wissensstand	26
2.4.	Zielsetzung und Fragestellungen	35
3.	Methoden im Rahmen der BeGyn-I-Studie	36
3.1.	Studiendesign	36
3.2.	Ethikstatement	36
3.3.	Studienkollektiv	37
3.3.1.	Rekrutierungsmethode	37
3.3.2.	Einschlusskriterien	37
3.3.3.	Ausschlusskriterien	37
3.3.4.	Fallzahlschätzung	38
3.4.	Untersuchungsablauf	38
3.4.1.	Überblick	38
3.4.2.	Blutentnahme und Laborauswertung	39
3.4.3.	Fragebögen	40
3.4.3.1.	Anamnese-Fragebogen	40
3.4.3.2.	Vitamin-D-Fragebogen	41
3.4.3.3.	Weitere Fragebögen	42
3.4.4.	Tagebuch und Fitnesstracker	43
3.4.5.	Körperanalysewaage und Calipometrie	44
3.4.6.	Laufband und Spiroergometrie	45
3.5.	Klinische Endpunkte	46
3.6.	Statistische Auswertung	46
4.	Ergebnisse	48
4.1.	Charakteristika des Studienkollektivs	48
4.1.1.	Anzahl der Patientinnen und Drop Outs	48
4.1.2.	Alter	49
4.1.3.	Menopause	50
4.1.4.	Krebsvorgeschichte, Karnofsky-Status, Tumorstadien, Tumorbiologie und Tumorentität	51
4.1.5.	Chemotherapie	57
4.1.6.	Ergebnisse der Körperanalysewaage (Gewicht, Body-Mass-Index und Körperzusammensetzung)	62

Inhaltsverzeichnis

4.2. Vitamin D	71
4.2.1. Vitamin-D-Serumspiegel zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und im Verlauf eines Jahres nach Diagnosestellung	71
4.2.2. Vitamin-D-Substitution	81
4.2.3. Vitamin-D-Fragebogen.....	84
5. Diskussion	90
5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse	90
5.2. Einordnung in den bisherigen Wissensstand.....	91
5.3. Zusammenfassung der Diskussion.....	103
5.4. Kritische Reflexion, Limitationen und methodische Einschränkungen.....	104
5.5. Schlussfolgerung und Ausblick	106
6. Literaturverzeichnis	109
7. Anhang	121
7.1. Vitamin-D-Fragebogen.....	121
7.2. Spearman-Korrelationsanalyse zwischen dem 25(OH)D-Serumspiegel und den Parametern der Körperanalysewaage zu allen fünf Messzeitpunkten.....	122
8. Publikationen.....	123
8.1. Publikationen zur Thematik der vorliegenden Arbeit	123
8.2. Weitere Publikationen im Rahmen der BeGyn-Studie	123
9. Danksagung.....	124
10. Lebenslauf	125

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Tumorlokalisationen aller Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2020.....	3
Abbildung 2:	Synthese des aktiven Vitamin D ₃ aus Cholesterol.....	13
Abbildung 3:	Dauer der Sonnenlichtbestrahlung nach Empfehlungen der DGE	20
Abbildung 4:	Entstehung eines Vitamin-D-Mangels und seiner Folgen.....	26
Abbildung 5:	Datenerhebung und Messzeitpunkte im Verlauf des Studienjahres	39
Abbildung 6:	Abbildung der Körperanalysewaage.....	44
Abbildung 7:	Gemessene Parameter durch die Körperanalysewaage	45
Abbildung 8:	Anzahl der Patientinnen, der gemessenen 25(OH)D-Serumspiegel und der Drop-Outs zu den fünf Messzeitpunkten	48
Abbildung 9:	Altersverteilung zum Diagnosezeitpunkt und beim Abschluss der Studie	49
Abbildung 10:	Vergleich der 25(OH)D-Serumspiegel zwischen den Gruppen ≤ 20 ng/ml und > 20 ng/ml bezüglich des Luminal-B-Status zum Zeitpunkt der Basis- messung	56
Abbildung 11:	Vergleich der 25(OH)D-Serumspiegel zwischen den Gruppen ≤ 20 ng/ml und > 20 ng/ml bezüglich des Triple-negativ-Status zum Zeitpunkt der Basismessung	56
Abbildung 12:	Vergleich der 25(OH)D-Serumspiegel der Nicht-Chemotherapie- und der Chemotherapie-Gruppe zu allen fünf Messzeitpunkten.....	59
Abbildung 13:	Vergleich der Vitamin-D-Dosierung zwischen der Nicht-Chemotherapie- und der Chemotherapie-Gruppe zu allen fünf Messzeitpunkten	62
Abbildung 14:	Einteilung des Body-Mass-Index nach WHO-Klassifikation zu allen fünf Messzeitpunkten.....	63
Abbildung 15:	Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Serumspiegel und Körpergewicht zum Zeitpunkt der Basismessung und der Abschlussmessung	68
Abbildung 16:	Zusammenhang zwischen von 25(OH)D-Serumspiegel und Körperfett- anteil zum Zeitpunkt der Basismessung und der Abschlussmessung.....	68
Abbildung 17:	Vergleich des Körperfettanteils der Nicht-Chemotherapie- und der Chemotherapie-Gruppe zu allen fünf Messzeitpunkten.....	70
Abbildung 18:	Darstellung der 25(OH)D-Serumspiegel in den Monaten Januar bis Dezember zum Zeitpunkt der Basismessung	72
Abbildung 19:	Vitamin-D-Status je Jahreszeit zum Zeitpunkt der Basismessung	74
Abbildung 20:	Vitamin-D-Status je Jahreszeit zum Zeitpunkt der A-Messung	75

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 21: Vitamin-D-Status je Jahreszeit zum Zeitpunkt der B-Messung	76
Abbildung 22: Vitamin-D-Status je Jahreszeit zum Zeitpunkt der C-Messung	77
Abbildung 23: Vitamin-D-Status je Jahreszeit zum Zeitpunkt der Abschlussmessung.....	78
Abbildung 24: 25(OH)D-Serumspiegel zu allen fünf Messzeitpunkten.....	79
Abbildung 25: Vitamin-D-Status nach Empfehlungen der DGE.....	88

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms	5
Tabelle 2:	Subtypen des Mammakarzinoms	6
Tabelle 3:	Vitamin-D-haltige Lebensmittel und deren Vitamin-D-Gehalt.....	16
Tabelle 4:	Vitamin-D-Klassifikation des US-amerikanischen Institute of Medicine	18
Tabelle 5:	Ergebnisse der GNHIES98- und der DEGS1-Studie	22
Tabelle 6:	Prä-/Postmenopause und 25(OH)D-Serumspiegel zum Zeitpunkt der Basismessung	50
Tabelle 7:	Tumorstadien und 25(OH)D-Serumspiegel zum Zeitpunkt der Basismessung.	52
Tabelle 8:	Tumorbiologie und 25(OH)D-Serumspiegel zum Zeitpunkt der Basismessung	53
Tabelle 9:	Tumorentität und 25(OH)D-Serumspiegel zum Zeitpunkt der Basismessung ..	53
Tabelle 10:	Einteilung des Studienkollektivs anhand verschiedener 25(OH)D-Serum- grenzen	54
Tabelle 11:	Zusammenhänge zwischen dem 25(OH)D-Serumspiegel und den Prognose- faktoren zum Zeitpunkt der Basismessung	55
Tabelle 12:	Vergleich der 25(OH)D-Serumspiegel und des Vitamin-D-Mangels der Nicht- Chemotherapie- und Chemotherapie-Gruppe zu allen fünf Messzeitpunkten ..	59
Tabelle 13:	Vergleich der 25(OH)D-Serumspiegel und des Vitamin-D-Mangels der Nicht- Chemotherapie- und Chemotherapie-Gruppe zu allen fünf Messzeitpunkten (ohne Substitution)	60
Tabelle 14:	Vergleich der 25(OH)D-Serumspiegel, des Vitamin-D-Mangels und der Vitamin- D-Dosierung der Nicht-Chemotherapie- und Chemotherapie-Gruppe zu allen fünf Messzeitpunkten (nur mit Substitution)	61
Tabelle 15:	Gewicht und BMI zu allen fünf Messzeitpunkten.....	63
Tabelle 16:	Vergleich der 25(OH)D-Serumspiegel zwischen den BMI-Gruppen < und ≥ 25 kg/m ² zu allen fünf Messzeitpunkten	64
Tabelle 17:	Körperfettanteil, Muskelmasse, Knochenmasse und Viszeraalfett zu allen fünf Messzeitpunkten	65
Tabelle 18:	Korrelationsanalyse bezüglich der 25(OH)D-Serumwerte und der Körper- zusammensetzung zum Zeitpunkt der Basismessung	66
Tabelle 19:	Korrelationsanalyse bezüglich der 25(OH)D-Serumwerte und der Körper- zusammensetzung zum Zeitpunkt der Abschlussmessung	67

Tabellenverzeichnis

Tabelle 20: Vergleich der 25(OH)D-Serumspiegels zwischen den Körperfettanteil-Gruppen < 30 % und ≥ 30 % zu allen fünf Messzeitpunkten.....	69
Tabelle 21: 25(OH)D-Serumspiegel abhängig von Jahreszeit/Substitution (Basismessung)	74
Tabelle 22: 25(OH)D-Serumspiegel abhängig von Jahreszeit/Substitution (A-Messung) ...	75
Tabelle 23: 25(OH)D-Serumspiegel abhängig von Jahreszeit/Substitution (B-Messung) ...	76
Tabelle 24: 25(OH)D-Serumspiegel abhängig von Jahreszeit/Substitution (C-Messung) ...	77
Tabelle 25: 25(OH)D-Serumspiegel abhängig von Jahreszeit/Substitution (Abschlussmessung).....	78
Tabelle 26: Häufigkeit der Vitamin-D-Substitution und eines Vitamin-D-Mangels unter 30 ng/ml trotz Substitution zu allen fünf Messzeitpunkten	81
Tabelle 27: Häufigkeit der Dekristol-Substitution und dessen Dosierung zu allen fünf Messzeitpunkten	82
Tabelle 28: Häufigkeit der Substitution anderer Vitamin-D-Präparate und deren Dosierung zu allen fünf Messzeitpunkten.....	82
Tabelle 29: Hauttyp und 25(OH)D-Serumspiegel zum Zeitpunkt der Basismessung	84
Tabelle 30: Tägliche Sonnenexposition	85
Tabelle 31: Nutzung von Sonnenschutz und Vermeiden von Sonnenstunden	86
Tabelle 32: Einteilung des Studienkollektivs in Gruppen anhand der DGE-Empfehlungen und deren mediane 25(OH)D-Serumspiegel.....	87
Tabelle 33: Aufnahme Vitamin-D-haltiger Lebensmittel	89

Abkürzungsverzeichnis

allgemeine Abkürzungen

1,25(OH) ₂ D	1,25-Dihydroxyvitamin D
1,25(OH) ₂ D ₃	1,25-Dihydroxycoleciferol
25(OH)D	25-Hydroxyvitamin D
25(OH)D ₃	25-Hydroxycholeciferol
BeGyn-Studie	Studie zur <u>B</u> ewegung in der <u>gyn</u> äkologischen Onkologie
BMI	Body-Mass-Index
BRCA1/2	Breast Cancer 1/2 (Gene)
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CLIA	Chemilumineszenz-Immunoassay
cN	klinisch beurteilte/-r regionäre/-r Lymphknoten
cT	klinisch beurteilter Primärtumor
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 1
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EORTC QLQ-BR23	European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire-Breast23 (Fragebogen)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire-Cancer30 (Fragebogen)
ER	Östrogenrezeptor
et al.	et alia
G	Grading
GNHIES98	German National Health Interview and Examination Survey 1998 (Studie)
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version
HER2/neu	human epidermal growth factor receptor 2/neural
I.E.	Internationale Einheiten
kcal	Kalorien
Ki-67	Kiel-Antigen Nr. 67
M	Fernmetastasierung (siehe TNM-Klassifikation)
MDBF	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen
min	Minuten
N	Befall der Lymphknoten (siehe TNM-Klassifikation)
PALB2	Partner and Localizer of Breast Cancer 2 (Gen)

Abkürzungsverzeichnis

pH	pondus hydrogenii (Gewicht des Wasserstoffs)
pN	(histo-)pathologisch beurteilte/-r regionäre/-r Lymphknoten
PR	Progesteronrezeptor
pT	(histo-)pathologisch beurteilter Primärtumor
RR	Blutdruck (nach Riva-Rocci)
SPG	Skalen zur psychischen Gesundheit
T	Größe des Tumors (siehe TNM-Klassifikation)
u.a.	unter anderem
USA	United States of America
UV	ultraviolett
v.a	vor allem
vs.	versus
WHO	World Health Organization/Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel

physikalische Einheiten

g	Gramm
h	Stunde
kg	Kilogramm
km	Kilometer
l	Liter
m ²	Quadratmeter
ml	Milliliter
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
nmol	Nanomol
µg	Mikrogramm

statistische Abkürzungen

b	Regressionskoeffizient
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
n	Anzahl
OR	Odds Ratio
p	Signifikanzwert
r	Korrelationskoeffizient
RR	Risk Ratio
SD	Standardabweichung

1. Zusammenfassung

Hintergrund: In vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass ein höherer 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegel mit einem geringeren Brustkrebsrisiko einher ging [79,174], während andere Studien diese Feststellung widerlegten [12,103,106]. Ein einheitlicher Konsens konnte bislang nicht gefunden werden. Ziel dieser Arbeit war es, den Serumspiegel von 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D) bei nicht-metastasierten Brustkrebspatientinnen bei Diagnosestellung und im Verlauf des ersten Jahres nach Diagnosestellung zu untersuchen und den Zusammenhang mit Prognose- und Lebensstilfaktoren zu analysieren.

Methoden: 110 nicht-metastasierte Brustkrebspatientinnen wurden zwischen September 2019 und Januar 2021 in die prospektive Beobachtungsstudie „BeGyn I“ am Universitätsklinikum des Saarlandes aufgenommen. Bei Diagnosestellung und im darauffolgenden Jahr wurde insgesamt fünfmal in dreimonatigen Abständen der 25(OH)D-Serumspiegel jeder Patientin bestimmt. Es wurden klinisch-pathologische Daten zu den Prognosefaktoren und zum Lebensstil erhoben. Mittels eines Vitamin-D-Fragebogens wurde das Verhalten bezüglich des Umgangs mit Sonnenlicht und der Aufnahme Vitamin-D-haltiger Lebensmittel erfragt und dokumentiert [185].

Ergebnisse: Bei der Basismessung wiesen 68,5 % der Patientinnen einen Vitamin-D-Mangel unter 30 ng/ml auf (Median: 24,2 ng/ml). Trotz Substitution hatten ca. 1/3 bei der Basismessung und nach dreimonatiger Kontrolle einen Mangel. Der Anteil der Patientinnen mit Mangel konnte durch individuelle Anpassung der Dosierung innerhalb eines Jahres auf 5,5 % gesenkt werden (Median: 48,1 ng/ml). Bei der Basismessung hatten Patientinnen, deren 25(OH)D-Serumspiegel im Frühling, Herbst und Winter gemessen wurde, signifikant niedrigere 25(OH)D-Serumspiegel als Patientinnen im Sommer ($p < 0,001^{**}$). Bei den Patientinnen mit Substitution war der Einfluss der Jahreszeiten bei der Basismessung und nach einem Jahr nicht signifikant ($p_0 = 0,97$, $p_D = 0,469$). Bei Patientinnen mit Übergewicht ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$, $p_D = 0,008^*$) und einem Körperfettanteil $\geq 30 \%$ ($p_D = 0,002^*$) konnte bei der Abschlussmessung ein signifikant niedrigerer 25(OH)D-Serumspiegel nachgewiesen werden als bei Patientinnen mit Normalgewicht und einem Körperfettanteil unter 30 %.

Schlussfolgerungen: Ein Vitamin-D-Mangel ist sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch bei Brustkrebspatientinnen unabhängig von Alter und Menopause weit verbreitet. Ein Mangel an Vitamin D sollte grundsätzlich erkannt und individuell behandelt werden, weshalb routinemäßige Messungen v.a. in den Frühlings- oder Wintermonaten sinnvoll sind. Durch konsequente Substitution und unter regelmäßiger ärztlicher Kontrolle kann eine individuelle Dosierung gefunden und ein ausgeprägter Mangel einfach behoben werden. Dadurch können Nebenwirkungen und Langzeitfolgen eines Vitamin-D-Mangels v.a. bei ohnehin gefährdeten Brustkrebspatientinnen (bedingt durch Immobilisation, Therapie oder Knochenmetastasen [61,67,116]) vermieden werden. Vor allem Patientinnen mit Übergewicht/hohem Körperfettanteil könnten von einer (höheren) Vitamin-D-Substitution profitieren. Die Gesellschaft sollte demnach für die Bedeutung und Aufrechterhaltung eines ausreichenden Vitamin-D-Spiegels sensibilisiert werden. Unsere Ergebnisse stützen jedoch nicht die Hypothese, dass Vitamin-D-Mangel ein prognostischer Faktor für Brustkrebs sein könnte.

Summary

Background: Previous studies have shown that higher serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with a lower risk of breast cancer [79,174], while other studies have refuted this finding [12,103,106]. A consensus has not yet been reached. The aim of this study was to investigate serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) levels in patients with non-metastatic breast cancer at diagnosis and during the first year after diagnosis and to analyse the association with prognostic and lifestyle factors.

Methods: Between September 2019 and January 2021, 110 patients with non-metastatic breast cancer were enrolled in the prospective observational study "BeGyn I" at Saarland University Hospital. Each patient's serum 25(OH)D level was measured a total of five times at three-month intervals at diagnosis and in the following year. Clinicopathological data on prognostic factors and lifestyle were collected. A vitamin D questionnaire was used to assess and document behaviours related to sun exposure and intake of vitamin D-containing foods [185].

Results: At baseline, 68.5 % of patients had a vitamin D deficiency of less than 30 ng/ml (median: 24.2 ng/ml). Despite substitution, approximately 1/3 of patients had a deficiency at baseline and at 3 months. The proportion of patients with a deficiency was reduced to 5.5 % (median: 48.1 ng/ml) within one year through individualised dose adjustment. At baseline, patients whose serum 25(OH)D levels were measured in spring, autumn and winter had significantly lower serum 25(OH)D levels than patients in summer ($p < 0.001^{**}$). In patients with substitution, the effect of season was not significant at baseline or after one year ($p_0 = 0.97$, $p_D = 0.469$). Patients who were overweight ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$, $p_D = 0.008^*$) and had a body fat percentage $\geq 30 \%$ ($p_D = 0.002^*$) had significantly lower serum 25(OH)D levels at the final measurement than patients who were normal weight and had a body fat percentage below 30 %.

Conclusions: Vitamin D deficiency is common in the general population and in breast cancer patients, regardless of age or menopausal status. Vitamin D deficiency should always be recognised and treated on an individual basis, which is why routine measurements are particularly useful in the spring and winter months. Consistent substitution under regular medical supervision can help to find an individual dosage and easily correct a pronounced deficiency. In this way, side effects and long-term consequences of vitamin D deficiency can be avoided, especially in breast cancer patients who are already at risk (due to immobilisation, therapy, or bone metastases [61,67,116]). In particular, patients who are overweight/have a high percentage of body fat could benefit from (higher) vitamin D supplementation. Society should therefore be sensitised to the importance and maintenance of adequate vitamin D levels. However, our results do not support the hypothesis that vitamin D deficiency could be a prognostic factor for breast cancer.

2. Einleitung

2.1. Nicht-metastasiertes Mammakarzinom

2.1.1. Epidemiologie

Mit einem prozentualen Anteil von 30,5 % [186] (siehe **Abbildung 1**) und einer Jahresinzidenz von rund 70.550 ist Brustkrebs nicht nur die häufigste Krebserkrankung, sondern auch die häufigste Krebstodesursache deutscher Frauen [187]. Ungefähr eine von acht Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs [187]. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 65 Jahre [187]. Passend dazu wird Brustkrebs häufig im meno- oder postmenopausalen Alter diagnostiziert [146]. Etwa 1 % aller Neuerkrankungen betrifft Männer [187]. Somit sind Frauen mit einem Verhältnis von ungefähr 94:1 häufiger von einer Brustkrebserkrankung betroffen als Männer [187]. Die Zahlen beziehen sich auf Deutschland, aber auch weltweit zählt Brustkrebs, zusammen mit dem Bronchialkarzinom, zu den häufigsten Karzinomen [19,20]. Ist im Folgenden von „Patienten“ die Rede, so bezieht sich das sowohl auf das weibliche als auch auf das männliche Geschlecht.

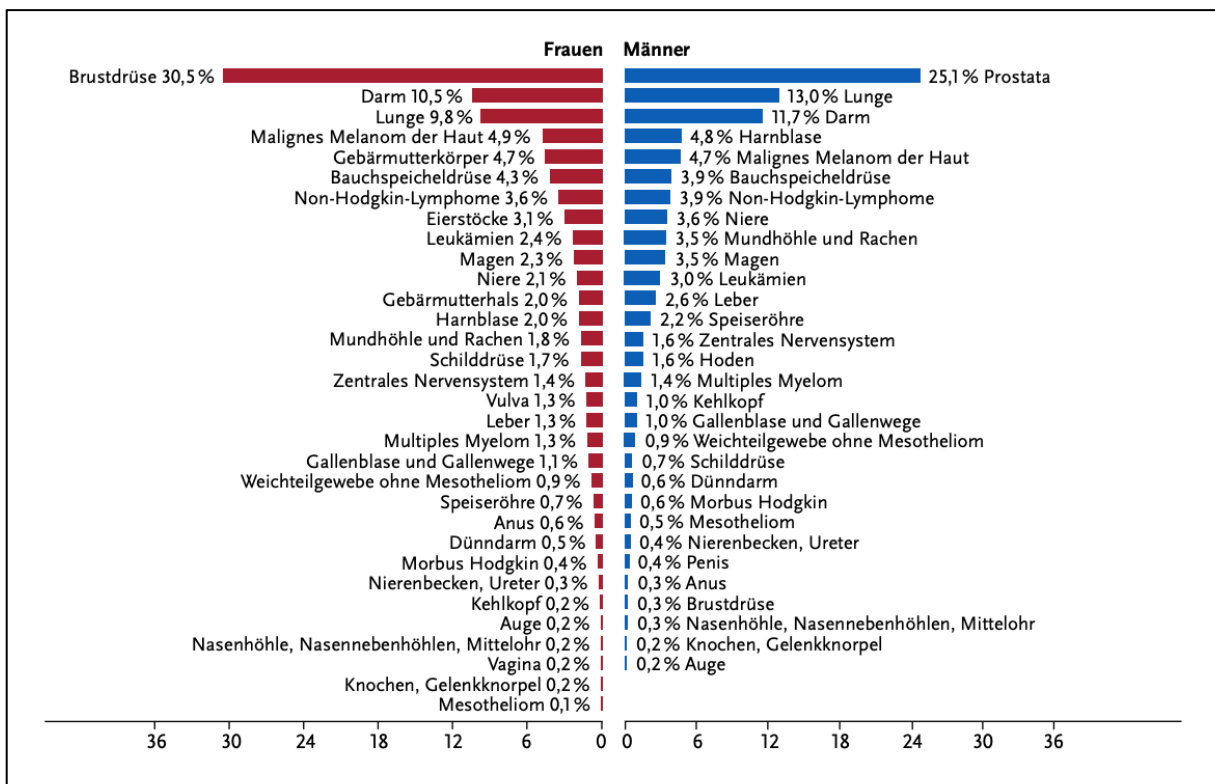


Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2020 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs) [186]

2.1.2. Ätiologie und Risikofaktoren

Die Entstehung des Mammakarzinoms kann sowohl eine hormonelle als auch eine genetische Komponente aufweisen. So zählen eine frühe Menarche, eine späte Menopause, wenige Schwangerschaften, eine kurze Stillzeit und die Einnahme von Kontrazeptiva zu den hormonellen Risikofaktoren [39]. Als genetische Risikofaktoren sind z.B. Mutationen der BRCA1-, BRCA2- und PALB2-Gene zu nennen [39]. Insgesamt 5–10 % aller Neuerkrankungen sind genetisch bedingt [46,159]. Aber auch ein höheres Lebensalter, eine hohe Brustdichte, eine positive Brustkrebsanamnese sowie Diabetes mellitus werden in der Literatur als Risikofaktoren genannt [39]. Toxische Faktoren wie gehäufte Strahlenexposition, hoher Alkohol- oder Nikotinkonsum können ebenfalls die Entstehung von Brustkrebs begünstigen [39,46,85,159]. Des Weiteren werden viele Erkrankungen, darunter auch Brustkrebs, durch Übergewicht – resultierend aus Bewegungsmangel sowie ungesunder Ernährung – verursacht [39,91]. Untersuchungen in Deutschland ergaben, dass von 440.000 Krebsneuerkrankungen 37,4 % auf vermeidbare Risikofaktoren des Lifestyles, wie körperliche Inaktivität, eine ungesunde Ernährung sowie den Konsum von Alkohol und Nikotin, zurückzuführen sind [87]. Auch ein Mangel an Vitamin D wird in den letzten Jahrzehnten in der Literatur häufig als Risikofaktor für Brustkrebs diskutiert [37,105,152].

2.1.3. Klinik und Symptome

Im Frühstadium verläuft die Brustkrebserkrankung meist asymptomatisch. Nur in selteneren Fällen lässt sich hier schon ein Knoten ertasten oder erkennen [40]. Aus diesem Grund und weil das Erkrankungsrisiko mit zunehmendem Alter ansteigt, wird ab einem Alter zwischen 50 und 69 Jahren allen Frauen alle zwei Jahre eine Mammographie als Screening angeboten, um einen möglichen Tumor früh zu entdecken [6,100,187].

In einem weiter fortgeschrittenen Stadium kann der Tumor häufiger als ein unscharf begrenzter, schmerzloser und nicht-verschiebbarer Knoten ertastet werden [6,40,100]. In etwa der Hälfte der Fälle ist der Tumor im oberen äußeren Quadranten der Brust lokalisiert [40,90]. Je nach Ausdehnung kann sich die Größe der Brust eventuell asymmetrisch zur Gegenseite verändern [6,40,100]. Die Haut kann gerötet, ödematös geschwollen und entzündlich verändert sein [6,40,100]. Auch Hauteinziehungen und das Bilden einer sogenannten Orangenhaut sind mögliche Symptome [6,40,100]. Weitere beobachtbare Veränderungen können eine Mamillenretraktion, Entzündungen oder eine Sekretion aus den Mamillen sein [6,40,100].

2.1.4. TNM-Klassifikation

Die Stadien des Mammakarzinoms lassen sich anhand der international angewandten TNM-Klassifikation beschreiben und sind in **Tabelle 1** dargestellt [41,64,125]. T beschreibt dabei die Größe des Tumors, N den Befall der Lymphknoten und M die Fernmetastasierung [41,64,125]. Während cT einen klinisch beurteilten Primärtumor und cN einen oder mehrere klinisch beurteilte regionäre Lymphknoten beschreibt, meint pT einen (histo-)pathologisch beurteilten Primärtumor und pN einen oder mehrere (histo-)pathologisch beurteilte regionäre Lymphknoten [41,64,125].

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms [41,64,125]

Tumorgröße	
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumorgröße ≤ 2 cm (T1mi: Mikroinvasion ≤ 0,1 cm; T1a: ≤ 0,5 cm; T1b: > 0,5 cm und ≤ 1 cm; T1c: > 1 cm und ≤ 2 cm)
T2	Tumorgröße > 2 cm und ≤ 5 cm
T3	Tumorgröße > 5 cm
T4	Tumor mit Infiltration der Haut- oder Brustwand
Lymphknotenbefall	
N1	Befall beweglicher axillärer Lymphknoten des Levels I–II (pN1mi: Mikrometastasen; pN1a: 1–3 axilläre Lymphknoten; pN1b: Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna (mikroskopisch); pN1c: pN1a + pN1b)
N2	Befall fixierter axillärer Lymphknoten des Levels I–II oder klinisch diagnostizierter isolierter Befall ipsilateraler Lymphknoten der Arteria mammaria interna
N3	Befall supra- oder infraklavikulärer Lymphknoten (Level III), gleichzeitiger Befall von axillären und entlang der Arteria mammaria interna verlaufenden Lymphknoten
Fernmetastasierung	
M0	keine Fernmetastasen vorhanden
M1	Fernmetastasen vorhanden

2.1.5. Diagnostik und Staging

Die umfassende Untersuchung beider Brüste beginnt mit einer körperlichen Inspektion, bei der man vor allem auf Veränderungen der Brüste achtet wie bspw. Hauteinziehungen oder sichtbare Knoten [6,40,100]. Anschließend folgt nacheinander die Palpation beider Brüste sowie der axillären, supra- und infraklavikulären Lymphknoten, um eventuell vergrößerte Lymphknoten zu detektieren [6,40,100]. Bei einem auffälligen Tastbefund kommt eine apparative Diagnostik, sprich Mammographie und Sonographie, bei besonderen Indikationen ergänzend eine Magnetresonanztomographie zum Einsatz, um den Tumor genauer zu detektieren [6,100]. Schlussendlich erfolgt die Diagnosesicherung durch eine histologische Abklärung mittels Stanz- oder Vakuumbiopsie, die sonographisch, mammographisch oder magnetresonanztomographisch gesteuert bzw. begleitet wird [6,100]. Bei suspektem Befund sollte auch eine Lymphknotenbiopsie mittels Stanzbiopsie erfolgen [6,100].

Ein gezieltes Staging sollte erfolgen, wenn ein erhöhtes Metastasierungsrisiko besteht (z.B. bei Lymphknotenbefall, Tumorstadium > T2), und/oder bei aggressiver Tumorbilogie (z.B. bei HER2/neu-positivem oder triple-negativem Tumor) und/oder bei klinischer Symptomatik [6,100]. Leitliniengerecht sollte ein Staging mittels Thorax- und Abdomen-Computertomographie und Skelettszintigraphie durchgeführt werden [6,100].

2.1.6. Histopathologie und Grading

Aus der Stanzbiopsie sollten der histologische Typ, das Grading, der Hormonrezeptorstatus von Östrogen und Progesteron, der HER2/neu-Status sowie der Ki-67-Proliferationsindex des Tumors immunhistochemisch bestimmt werden [6,100]. Die Resultate aus der Stanzbiopsie sollten beim Therapieentscheid und als Prognosefaktoren berücksichtigt werden [6,100].

Anhand des Hormonrezeptorstatus, des HER2/neu-Status sowie des Ki-67-Proliferationsindex lassen sich – wie in **Tabelle 2** dargestellt – immunhistochemisch molekulare Subtypen des Mammakarzinoms einteilen.

Tabelle 2: Subtypen des Mammakarzinoms [6,100]

Subtypen	ER-/PR-Status	HER2/neu-Status	Ki-67
Luminal A	mindestens einer positiv	negativ	< 25
Luminal B	mindestens einer positiv	negativ	≥ 25
HER2/neu	jeder Wert	positiv	jeder Wert
triple-negativ	negativ	negativ	jeder Wert

2. Einleitung

Die verschiedenen Subtypen des Mammakarzinoms haben einen Einfluss auf die Wahl der Behandlung [181]. Insbesondere bei Patienten mit aggressiver Tumorbiologie, wie z.B. mit triple-negativem Brustkrebs, kann die Behandlung schlechtere Ergebnisse erzielen und die Patienten können eine kürzere Gesamtüberlebenszeit haben [102].

Außerdem lassen sich histologisch zwei Typen des Mammakarzinoms unterscheiden: Zum einen das invasive Karzinom ohne speziellen Typ, das mit einem Anteil von ca. 75 % den größten Teil aller Mammakarzinome ausmacht, und zum anderen das invasive Karzinom mit speziellem Typ, welches die restlichen 25 % einnimmt und sich in mehrere Subtypen gliedert [41,153]. Einer der wichtigsten Subtypen ist das invasiv-lobuläre Karzinom (ca. 15 % aller Mammakarzinome) [41,153].

Je nach histologischem Differenzierungsgrad lässt sich das sogenannte Grading bestimmen, mit dem man den Tumor in G1 (gut differenziert), G2 (mäßig differenziert) und G3 (schlecht differenziert) einteilen kann und anhand dessen man Rückschlüsse auf Malignität und Prognose des Tumors ziehen kann [41,50,80].

2.1.7. Therapie

2.1.7.1. Vorbemerkung

Das Mammakarzinom kann bereits im frühen Stadium als eine potenziell systemische Erkrankung angesehen werden. Die Standardtherapie umfasst dementsprechend sowohl lokale (z.B. Operation, Bestrahlung) als auch systemische medikamentöse Ansätze. Die Therapieentscheidung gestaltet sich insgesamt sehr individuell und ist von verschiedenen Faktoren abhängig (TNM-Stadium, Alter, Vorerkrankungen, Tumorsubtyp usw.) [100].

Anhand der vorliegenden Befunde kann sich der Arzt nach umfassender Beratung gemeinsam mit dem Patienten für eine Kombination der folgenden Therapieoptionen entscheiden.

2.1.7.2. Operation

Brusterhaltende Operation und Mastektomie

Je nach Histopathologie des Mammakarzinoms, Patientenwunsch und Bestrahlungsfähigkeit können verschiedene Operationsverfahren in Betracht gezogen werden, mit dem Ziel einer Komplettresektion des Tumors mit tumorfreien Resektionsrändern [6,100]:

- brusterhaltende Operation,
- Mastektomie (eventuell mit anschließender Brustrekonstruktion).

2. Einleitung

Nach beiden operativen Verfahren sollte in der Regel auch eine systemische adjuvante Behandlung in Erwägung gezogen werden, um das Rezidivrisiko massiv zu senken. Infrage kommen u.a. Chemotherapie, eine zielgerichtete Antikörpertherapie, eine Antihormontherapie oder eine Kombination der genannten Verfahren [6,100].

Operative Lymphknotenentfernung

Zusätzlich zur operativen Tumorentfernung ist es laut S3-Leitlinie indiziert, einzelne oder mehrere Lymphknoten zu entfernen und zu untersuchen [6,100]. Die partielle Entfernung der Lymphknoten sollte vor allem bei allen invasiven Mammakarzinomen durchgeführt werden, da sie eine wichtige Rolle beim Staging und beim Therapieentscheid spielt [6,100].

Die Sentinel-Lymphonodektomie ist ein minimal-invasives Verfahren, bei dem der Wächterlymphknoten radioaktiv und/oder farblich markiert, dadurch intraoperativ aufgesucht, entfernt und histopathologisch untersucht werden kann, um eine repräsentative Aussage über den axillären Lymphknotenstatus machen zu können [6,100]. Anhand dessen kann das weitere Prozedere (z.B. Bestrahlung, Axilladissektion) entschieden werden [6,100].

2.1.7.3. Strahlentherapie

Eine Bestrahlung sollte in Hypofraktionierung (40 Gray) in 3 bis 5 Wochen oder in konventioneller Fraktionierung (50 Gray) in 5 bis 6 Wochen postoperativ veranlasst werden [6,100]. Ziel der Bestrahlung ist es, das Lokalrezidivrisiko zu senken [6,100]. Nach brusterhaltender Operation wird eine Bestrahlung obligat empfohlen und ist dann einer Mastektomie in Bezug auf das Gesamtüberleben als gleichwertig anzusehen [6,100]. Auch bei einer Mastektomie kann nach Risikoabwägung bei bestimmten Konstellationen eine Bestrahlung sinnvoll sein [6,100].

2.1.7.4. Medikamentöse Therapie

Endokrine Therapie

Als eine Möglichkeit der systemischen Therapie kann eine endokrine Therapie in Erwägung gezogen werden. Ca. 70–80 % aller Mammatumore sind hormonrezeptor-positiv und können nach Risikoabwägung mit einer Hormontherapie behandelt werden. Bei der endokrinen Behandlung gibt es u.a. folgende Therapieoptionen [6,100]:

- Aromatasehemmer (z.B. Letrozol, Anastrozol),
- Tamoxifen als selektiver Östrogenrezeptor-Modulator,
- Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga (GnRH-Analoga).

Tamoxifen und Aromatasehemmer sollten für mindestens 5 Jahre eingenommen werden [6,100].

Chemotherapie

Als weitere Möglichkeit einer systemischen Therapie kommt die Chemotherapie in Betracht. Als Standardpräparate werden Anthrazykline (z.B. Epirubicin) oder Taxane (z.B. Docetaxel, Paclitaxel) verwendet [6,100]. Die Dauer der Chemotherapie beträgt ca. 18–24 Wochen [6,100]. Bei HER2/neu-positiven Tumoren (ab pT1b, N0; pT1a, N0 bei weiterem Risiko: G3, ER/PR negativ, Ki-67 hoch), triple-negativen Tumoren oder Luminal-B-Tumoren mit erhöhtem Rezidivrisiko sollte die Indikation für eine adjuvante Chemotherapie gestellt werden [6,100].

Antikörpertherapie

Das HER2/neu-Onkoprotein ist ein transmembranöser Wachstumsfaktor [89]. Bei HER2/neu-Überexpression stehen aktuell die monoklonalen Antikörper Trastuzumab, Pertuzumab und in der Post-Neoadjuvanz Trastuzumab-Emtamsin als Therapieoptionen zur Verfügung [6,100]. Die zielgerichtete Antikörpertherapie sollte in der Regel über ein Jahr komplettiert werden [6,100].

2.1.8. Nahrungsergänzungsmittel nach Krebsdiagnose

Berichten zufolge nimmt ca. 1/3 der deutschen Bevölkerung Nahrungsergänzungsmittel ein [56]. Nach einer Krebsdiagnose sind es ca. 20–80 % der Patienten die Nahrungsergänzungsmittel, darunter auch Vitamin-D-Präparate, substituieren [70,99,111]. Einer Übersichtsarbeit von 2016 zufolge handelt es sich sogar, abhängig von Krebserkrankung und Geschlecht, um 30–90 % der Patienten, die in der Regel ohne das Wissen ihres behandelnden Arztes Nahrungsergänzungsmittel einnehmen [67]. Am häufigsten davon betroffen sind Brustkrebspatienten, gefolgt von Patienten mit Prostata-, Darm- und Lungenkrebs [111]. Die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln ist insbesondere während der Behandlung umstritten, da nicht genau bekannt ist, welche Auswirkungen eine solche Einnahme auf die Behandlung hat bzw. ob bestimmte Nahrungsergänzungsmittel mit Chemotherapeutika interagieren und dadurch deren Wirkung verstärken oder abschwächen [67,99,111]. Ebenso konnte bisher die Sinnhaftigkeit einer unkritischen und unkontrollierten Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln nicht nachgewiesen werden [66]. Grund für die Verwendung von Nahrungsergänzungsmitteln ist die umstrittene Annahme, dass die Einnahme die Lebensqualität verbessert, Symptome der Erkrankung und Nebenwirkungen der Behandlung lindert und den Krankheitsverlauf positiv beeinflusst [111]. Auch eine Empfehlung von Ärzten, Familienangehörigen oder Freunden kann Grund für die Einnahme sein [111]. Insgesamt 10–30 % der Brustkrebspatienten sind von einer Mangelernährung betroffen [67]. Ein gezielter Ausgleich in Form von Nahrungsergänzungsmitteln kann also durchaus bei einer Untergruppe von Patienten sinnvoll und von Vorteil sein, wenn die Einnahme individuell auf den Patienten abgestimmt ist und sich an seiner Ernährung, seiner Genetik, seiner Tumorphistologie und seiner Behandlung orientiert [67].

2.1.9. Prognose

Es gibt einige – schon oben genannte – Faktoren, die den individuellen Krankheitsverlauf, auch im Hinblick auf das Gesamtüberleben, beeinflussen. Dazu zählen u.a. die Tumorgröße, der Lymphknotenstatus sowie das (Nicht-)Vorhandensein von Metastasen, also zusammengefasst der TNM-Status [100].

Für die Therapiewahl und -wirkung und somit auch für den Krankheitsverlauf entscheidend sind u.a. der Hormonrezeptorstatus, der HER2/neu-Status sowie der Ki-67-Proliferationsindex des Tumors [100].

Der nach der Operation bestehende Resektionsrandstatus, das Patientenalter sowie die histologische Klassifikation und das Grading des Tumors sind ebenfalls prognoserelevante Faktoren [100].

Körperliche Aktivität hat einen maßgeblich Einfluss auf den Krankheitsverlauf und kann zur Prognoseverbesserung beitragen [87,115,178].

Ob und inwiefern der 25(OH)D-Serumspiegel einen Zusammenhang mit verschiedenen Prognosefaktoren aufweist, ist umstritten [150,165,182] und wird in dieser Arbeit untersucht.

2.2. Körperliche Aktivität

2.2.1. Vorbemerkung

In den vergangenen Jahrzehnten wurde sowohl bei Gesunden als auch bei Krebserkrankten zunehmend der Einfluss von körperlicher Aktivität auf den menschlichen Körper und das Immunsystem untersucht.

2.2.2. Auswirkungen von körperlicher Aktivität auf den menschlichen Körper und auf das Immunsystem von Gesunden

Körperliche Aktivität wirkt nicht nur vorbeugend bei Sarkopenie, Osteoporose und Stürzen, sondern verbessert – vor allem bei älteren Personen – auch die Mobilität, die kognitiven Fähigkeiten und die Unabhängigkeit [49]. Besonders profitabel sind dabei folgende Sportarten: Aerobic-, Kraft-, Flexibilitäts- und Gleichgewichtstraining [49]. Aber auch regelmäßiges Ausdauertraining führt zu profitablen körperlichen Effekten: der Fettstoffwechsel und die Durchblutung der Muskulatur verbessern sich, die Infektanfälligkeit vermindert sich, das Herz-Kreislauf-System wird leistungsfähiger und es kommt zu einer geringeren Bildung und schnelleren Eliminierung von Lactat, was wiederum zu einem späteren Erschöpfungseintritt führt [69,134]. Präventivmedizinisch können durch Ausdauertraining Zivilisationserkrankungen wie der koronaren Herzkrankheit, dem metabolischen Syndrom oder Diabetes mellitus vorgebeugt werden [69,164].

2. Einleitung

Ein weiterer positiver Effekt von regelmäßiger körperlicher Aktivität auf den menschlichen Körper ist das Verhindern einer Gewichtszunahme bei normalgewichtigen Personen und das Fördern einer dauerhaften Gewichtsabnahme bei fettleibigen Personen [172].

Es ist bekannt, dass sich moderate körperliche Aktivität protektiv auf das Immunsystem auswirkt, während Leistungssport vermutlich die natürlichen Killerzellen im Blut reduziert und somit zu einer erhöhten Infektanfälligkeit führt [7,112,139].

2.2.3. Auswirkungen von körperlicher Aktivität auf den menschlichen Körper und auf das Immunsystem von Krebskranken

Frühere Annahmen, dass Krebskranke sportlich nicht aktiv sein sollten, um sich körperlich zu schonen und ihre Kräfte auf die Heilung zu fokussieren, haben sich als falsch erwiesen [57,143,178]. Im Gegenteil konnte gezeigt werden, dass sich körperliche Aktivität bei Krebskranken ähnlich wie bei gesunden Personen positiv auf die Gesundheit, die Psyche und auf das Outcome der Krebserkrankung auswirkt [57,143,178]. Positive Belege gab es hierbei beispielsweise schon in Bezug auf Osteoporose bei Prostatakrebs [168], auf das Fatigue-Syndrom [18] und auf die Bildung eines Lymphödems bei Brustkrebs [8]. Denn diese brustkrebsassoziierten Nebenwirkungen der Therapie (wie Polyneuropathie, Fatigue oder Lymphödem) können durch regelmäßige körperliche Aktivität reduziert werden und durch diese Effekte kann das Ausführen von alltäglichen Aktivitäten erleichtert werden [57,100].

Eine durch regelmäßige körperliche Aktivität erlangte Gewichtsreduktion (bis zum Normalgewicht) verringert zudem das Risiko des Wiederauftretens und der Mortalität von Krebs, darunter auch Brustkrebs [172].

Es konnte auch gezeigt werden, dass aerobes Ausdauertraining zur Rekonditionierung, Rehabilitation und zur Verbesserung der Lebensqualität von Krebspatienten beitrug und ihnen dadurch die Rückkehr zu einem aktiven Lebensstil ermöglicht wurde [35].

Laut S3-Leitlinie zum Mammakarzinom wird körperliche Aktivität (v.a. Krafttraining) insbesondere während der Chemo- und Hormontherapie empfohlen [6,100], da diese sich positiv auf die körperliche Fitness, die Psyche und das subjektive Wohlbefinden auswirkt [57,143,178].

In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2017 konnte gezeigt werden, dass körperliche Aktivität bei Brustkrebspatientinnen in Bezug auf das Immunsystem zu Zellzahlveränderungen und zytotoxischer Aktivität führte [143]. Die Studien deuten auf einen verbesserten Immunstatus von Brustkrebspatientinnen nach körperlicher Aktivität hin [143].

2.2.4. Körperliche Aktivität im Zusammenhang mit Vitamin D

In einer randomisiert-kontrollierten Studie von 2016 wurde festgestellt, dass eine Supplementierung mit Molkenprotein, essenziellen Aminosäuren und Vitamin D in Verbindung mit altersgerechtem Training u.a. zu einer Erhöhung der fettfreien Masse (1,7 kg Zunahme, $p < 0,001$) und der relativen Skelettmuskelmasse ($p = 0,009$) sowie zu einer Senkung des C-reaktiven Proteins ($p = 0,038$) führte und neben anderen Aspekten zum Wohlbefinden sarkopenischer älterer Menschen beitrug [138]. In einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse aus dem Jahr 2023 konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die gleichzeitige Gabe von Molkenprotein und Vitamin D zu einer Verbesserung der fettfreien Masse, der Muskelkraft und der körperlichen Funktion führte [119].

Insgesamt spielt Vitamin D eine bedeutende Rolle im Knochenstoffwechsel [38,48,142]. Zudem konnten auch positive Effekte auf Muskelzellen nachgewiesen werden [55,135,142]. Die Bedeutung und Funktionen von Vitamin D sind in **Abschnitt 2.3.3** näher erläutert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich körperliche Aktivität sowohl positiv auf den Körper als auch auf das Immunsystem auswirkt und somit helfen kann, Nebenwirkungen und die Mortalität von Krebserkrankungen zu reduzieren. Außerdem ist anzunehmen, dass Vitamin D positive Effekte auf Knochen und Muskeln erzielt und demnach die Kombination aus körperlicher Aktivität und einem im Normbereich liegenden Vitamin-D-Spiegel für den Körper vorteilhaft sein kann.

2.3. Vitamin D

2.3.1. Synthese und Stoffwechsel von Vitamin D₃

Der menschliche Körper kann Vitamin D₃ aus Cholesterol (Synonym: Cholesterin) selbst synthetisieren. Es wird deshalb in der Literatur als Steroidhormon bezeichnet [174]. Im ersten Schritt der Synthetisierung wird das durch die Nahrung aufgenommene Cholesterol durch Hydroxylierung in der Leber in das Provitamin 7-Dehydrocholesterol umgewandelt [48,106,127]. Diese inaktive Vitamin-D₃-Vorstufe kann in der Haut gespeichert und durch UV-B-Strahlung mit einer Wellenlänge von 280 bis 320 nm zum immer noch inaktiven Prohormon Cholecalciferol gespalten werden [48,106,127]. In dieser Form kann es aber auch exogen direkt durch die Nahrung aufgenommen werden [48,106,127]. Durch weitere Verstoffwechslung in der Leber entsteht das bedeutsame Zwischenprodukt 25-Hydroxycholecalciferol (25(OH)D₃), vereinfacht auch Calcidiol genannt [48,106,127]. Diese Vitamin-D₃-Vorstufe wird auch Speicher-Vitamin-D₃ genannt und wird vorwiegend im Fettgewebe gespeichert [45,48,106,127]. Im letzten Schritt kommt es zu einer weiteren Hydroxylierung in der Niere, wodurch das biologisch aktivste Vitamin D₃ in Form von 1,25-Dihydroxycholecalciferol (1,25(OH)₂D₃), vereinfacht Calcitriol genannt, entsteht [106,127].

2. Einleitung

Abbildung 2 gibt eine Übersicht über die wichtigsten Vitamin-D₃-Metaboliten und deren Synthese.

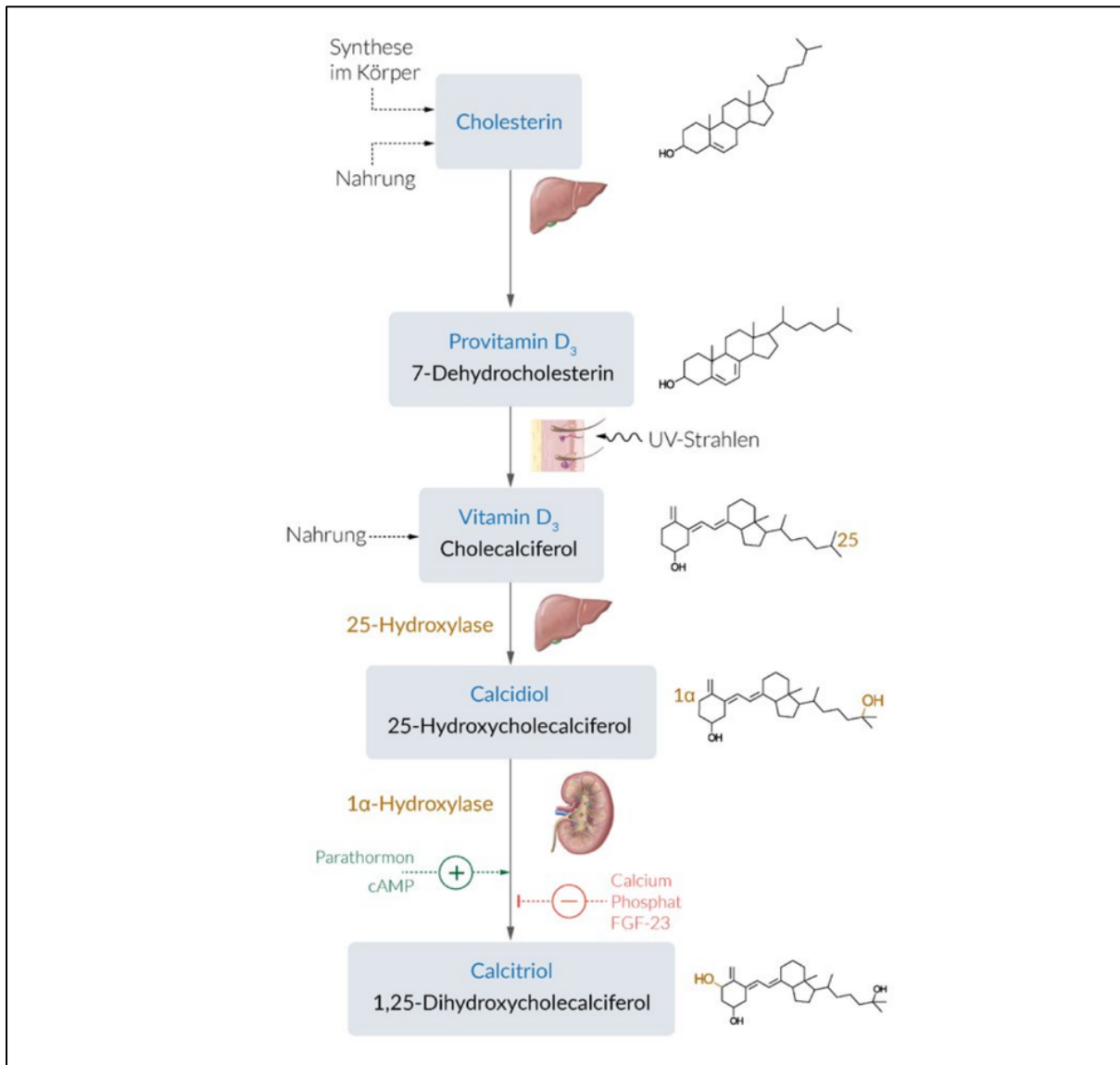


Abbildung 2: Synthese des aktiven Vitamin D₃ (Calcitriol) aus Cholesterin [3]

2.3.2. Synthese und Stoffwechsel von Vitamin D₂ und Begriffserklärung

Neben der oben ausführlich betrachteten Vitamin-D₃-Biosynthese ist auch in Kurzform das Vitamin D₂ zu erwähnen, welches ausschließlich durch den Verzehr von Pilzen und pflanzlicher Nahrung in Form der Vitamin-D₂-Vorstufe Ergosterol in den Körper gelangt [106]. Das Ergosterol durchläuft ähnliche Syntheseschritte wie das oben beschriebene Vitamin D₃ [106]. Es wird in der Leber zunächst in das inaktive Zwischenprodukt 25-Hydroxyergocalciferol umgewandelt [106]. Die Niere und andere Gewebe bilden aus diesem inaktiven Zwischenprodukt das aktive 1,25-Dihydroxyergocalciferol [106]. Diese verschiedenen Vitamin D₂-Produkte spielen eine eher untergeordnete Rolle, da insgesamt 80–90 % des Vitamin D im Körper aus der

endogenen Synthese der Haut und somit aus Vitamin D₃ entstehen [75] (siehe **Abschnitt 2.3.4.**). Wegen des geringeren Vorkommens und der geringeren Bedeutung von Vitamin D₂ im Körper ist es weniger gut erforscht, weshalb im Folgenden das Vitamin D₃ im Vordergrund steht. Ist in der vorliegenden Arbeit von Vitamin D die Rede, sind beide Formen des Vitamin D, also sowohl das Vitamin D₂ als auch das Vitamin D₃, gemeint, falls in der Quelle nicht anders angegeben. Manche Autoren differenzieren zwischen den beiden Vitamin-D-Derivaten oder untersuchen nur das für sie relevantere und in viel höherem Ausmaß im Körper vorkommende Vitamin D₃. In diesen Fällen wurde die Bezeichnung von der entsprechenden Quelle übernommen.

2.3.3. Bedeutung und Funktionen

Der Vitamin-D-Rezeptor ist in nahezu allen Geweben (u.a. auch im Brustgewebe) exprimiert [55,63]. Deshalb ist es naheliegend, dass die Funktionen des Vitamin D sehr vielzählig sind: Es beeinflusst nicht nur in einem erheblichen Maße den Calcium- und Phosphatstoffwechsel, indem es deren Resorption in Darm und Niere fördert und dadurch auch die Mineralisierung des Knochens und den Knochenaufbau begünstigt, sondern es beeinflusst auch die Genexpression verschiedener Zellen [38]. Diese Funktionen werden im Folgenden etwas genauer erläutert.

Über die Bindung an membranständige Rezeptoren führt das biologisch aktive 1,25(OH)₂D zur Öffnung von Calciumkanälen, gewährleistet dadurch die Aufnahme von Calcium aus dem Darm und ist somit der wirksamste Aktivator der intestinalen Calciumabsorption [145].

Ferner kann sich das 1,25(OH)₂D an spezifische Zellkernrezeptoren binden und so die Transkription vieler hormonsensitiver Gene modulieren. Dadurch kommt es u.a. zu einer vermehrten Bildung calciumbindender Proteine, die wiederum zur Calciumabsorption im Darm beitragen [145]. Außerdem steigert es die Phosphatabsorption aus dem Darm durch die Expression des Natrium-Phosphat-Kotransporters [48]. Eine weitere wichtige Funktion stellt die Rückresorption von Calcium und Phosphat aus der Niere dar, letzteres jedoch nur, wenn auch Parathormon vorhanden ist [38,48]. Den Calcium- und Phosphatspiegel im Blut aufrecht zu erhalten, ist eine der wichtigsten Aufgaben des Vitamin D, da dieser Prozess von entscheidender Bedeutung für die normale Zellphysiologie und die Skelettintegrität ist [48].

Die Knochen stellen einen weiteren wichtigen Wirkort des Vitamin D₃ dar. Hier wirkt sich 1,25(OH)₂D₃ zusammen mit dem in der Nebenniere gebildeten Parathormon in komplexer Weise auf die Osteoblastenaktivität, die Mineralisierung, den Auf- und Umbau, die Proliferation und Differenzierung des Knochengewebes aus [38,48,142].

Außerdem wird auch ein Einfluss von Vitamin D auf die Muskulatur vermutet: Vitamin D soll die Muskelproteinsynthese steigern, die Muskelzelldifferenzierung und Kontraktionsfähigkeit

2. Einleitung

fördern und sowohl die Muskelneubildung als auch die Muskelregeneration positiv beeinflussen [55,135,142]. Auch eine verbesserte Sauerstoffversorgung der Muskelzellen durch Vitamin D wird vermutet [55]. Insgesamt können die oben genannten Effekte somit zu einer verstärkten Muskelkraft beitragen [55].

Des Weiteren sind für $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ eine ganze Reihe weiterer biologischer Funktionen gesichert: Dazu zählen die Hemmung der zellulären Proliferation, der Angiogenese und der Renin-Synthese, die Stimulierung der Insulin-Synthese sowie die Induktion der terminalen Zelldifferenzierung und der Makrophagendifferenzierung [38,48,86]. Bezüglich der Makrophagen konnte zudem gezeigt werden, dass aktivierte Makrophagen die zelleigene Neubildung von Vitamin-D-Rezeptoren steigern und gleichzeitig auch die Umwandlung von $25(\text{OH})\text{D}_3$ in das aktive $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ fördern [55]. Dieses initiiert wiederum die Bildung antimikrobiell wirkender Substanzen, die Infektionserreger bekämpfen [55]. Außerdem reguliert es auch zum Teil die Funktion von T- und B-Lymphozyten im Hinblick auf die Synthese von entzündungshemmenden Interleukinen und Immunglobulinen [55]. Vitamin D_3 hat somit auch einen maßgeblichen Einfluss auf das Immunsystem [55].

2.3.4. Vorkommen in der Nahrung

Schätzungsweise stammen ca. 80–90 % des Vitamin D im Körper aus der endogenen Synthese der Haut (Vitamin D_3), während die restlichen 10–20 % exogen mit der Nahrung aufgenommen werden (Vitamin D_3 und D_2) [75]. Einige Lebensmittel enthalten Vitamin D, jedoch in einem nur geringen Ausmaß. Dazu zählen Pilze (Vitamin D_2), Eier (Vitamin D_3) und Margarine (Vitamin D_3). Auch Milchprodukte (Vitamin D_3) wie Käse, Butter, Milch, Quark und Joghurt sollte man aufgrund ihres Vitamin-D-Gehalts berücksichtigen. Der Vitamin-D-Gehalt beträgt bei den einzelnen Produkten zwischen $0,09 \mu\text{g}$ (bei Vollmilch) bis $5,6 \mu\text{g}$ (bei Hühnereigelb) pro 100 g. Zu den Vitamin-D-reichsten Lebensmitteln gehören Hering und Lachs mit einem Gehalt von ca. 7,8 bis $25 \mu\text{g}$ Vitamin D_3 pro 100 g [21]. Somit stammt die größte Menge, ca. 33 % des mit der Nahrung aufgenommenen Vitamin D, aus Fisch und weitere 15 % aus Fischerzeugnissen. Aus Eiern, Milch/Käse und Fetten werden jeweils ca. 10 % aufgenommen [106,113,114]. **Tabelle 3** gibt einen Überblick über die wichtigsten Vitamin-D-haltigen Lebensmittel.

2. Einleitung

Tabelle 3: Vitamin-D-haltige Lebensmittel und deren Vitamin-D-Gehalt [21]

Lebensmittel	Vitamin-D-Gehalt (in µg pro 100 g)
Hering	7,80 – 25,00
Lachs	16,00
Hühnereigelb	5,60
Makrele	4,00
Hühnerei, gesamt	2,90
Margarine	2,50 – 7,50
Pfifferlinge	2,10
Champignons	1,90
Rinderleber	1,70
Goudakäse (45 % Fett in Trockenmasse)	1,30
Butter	1,20
Kalbsleber	0,33
Vollmilch (3,5 % Fett)	0,09

2.3.5. Formen und Bioverfügbarkeit

Vitamin D existiert, wie oben bereits erwähnt, in zwei verschiedenen Formen: Zum einen gibt es das Vitamin D₃ (Cholecalciferol), das entweder vom menschlichen Organismus selbst aus Cholesterol synthetisiert wird (siehe **Abbildung 2**) oder durch die Nahrungsaufnahme tierischer Produkte in den Körper gelangt [10,22]. Zum anderen gibt es das Vitamin D₂ (Ergocalciferol) [10,22]. Es entsteht durch UV-B-Strahlung aus Ergosterol, welches in der Zellmembran von Pilzen und Pflanzen enthalten ist und gelangt somit in geringem Maße durch den Verzehr von Pilzen und pflanzlicher Nahrung in den Körper [10,22]. Biochemisch unterscheiden sich die beiden durch eine Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen C22 und C23 und durch eine Methylgruppe an C24 in der Seitenkette des Vitamin D₂ [10]. Diese Seitenkette verringert die Affinität des Vitamin D₂ zum Transportprotein, das Vitamin-D-bindende Protein, was zu seinem schnelleren Austreten aus dem Blutkreislauf führt und auch seine Umwandlung in das Speicher-Vitamin-D₂, 25(OH)D₂, beeinträchtigt [10]. Das ist u.a. ein Grund, weshalb eine Supplementierung mit Vitamin D₂, sofern sie nicht täglich geschieht, den 25(OH)D-Serumspiegel nicht im gleichen Maße anhebt wie eine mengenmäßig vergleichbare Supplementierung mit Vitamin D₃ [10,126]. Grundsätzlich werden die hydroxylierten Formen des Cholecalciferols (25(OH)D₃) und des Ergocalciferols (25(OH)D₂) besser absorbiert als die nicht-

2. Einleitung

hydroxylierten Formen des Vitamin D [16]. Zwar werden beide hydroxylierten Formen mit der gleichen Effizienz absorbiert, jedoch unterscheiden sie sich in ihrem Stoffwechsel und ihrer biologischen Aktivität, die bei Vitamin D₃ höher ausfällt als bei Vitamin D₂ [16].

Das durch die Nahrung aufgenommene Vitamin D hat eine Bioverfügbarkeit von ca. 50 % [55]. Die Bioverfügbarkeit kann reduziert werden durch die gleichzeitige Nahrungsaufnahme von Alkohol oder Phytinen, die in Getreideprodukten enthalten sind, durch einen hohen pH-Wert im Darm sowie durch Störungen der Fettverdauung [55]. Beim Zubereiten von Speisen kann sich die Bioverfügbarkeit um durchschnittlich 10 % reduzieren [55]. Erhöht wird die Bioverfügbarkeit von Vitamin D durch Bestrahlung der Haut mit UV-B-Strahlen und durch volle Vitamin-D-Speicher in Haut, Leber sowie Fett- und Muskelgewebe [21,55].

2.3.6. Referenzwerte

Nutritive tägliche Vitamin-D-Aufnahme

Laut der Deutschen Gesellschaft für Ernährung beträgt die angemessene tägliche Vitamin-D-Zufuhr bei einer fehlenden endogenen Synthese für Kinder, Jugendliche und Erwachsene 20 µg/Tag. Dies entspricht 800 I.E. (= Internationale Einheiten) [42,43].

Vitamin-D-Gehalt im Blut

Die Vitamin-D₃-Vorstufe 25-Hydroxycholecalciferol (25(OH)D₃) befindet sich in etwa 1.000-fach höherer Konzentration im Blut als das aktive 1,25-Dihydroxycholecalciferol [22,72,127]. Zudem beträgt seine Halbwertszeit drei bis vier Wochen, die des 1,25-Dihydroxycholecalciferol nur vier bis acht Stunden [22,72,127]. Basierend auf diesen beiden Fakten lässt sich das Speicher-Vitamin-D₃ 25-Hydroxycholecalciferol wesentlich genauer und zuverlässiger bestimmen als die aktive Form und ist aus diesem Grund der ausschlaggebende Parameter, der im Blutserum gemessen wird [72,127]. Selbiges gilt für das im Blutkreislauf in viel geringerem Maße vorkommende Vitamin D₂, welches bei den meisten Messmethoden ebenfalls berücksichtigt wird [82,106].

Die quantitative Bestimmung des gesamten 25-Hydroxy-Vitamin-D im Blutserum kann durch unterschiedliche Messmethoden erfolgen: In Frage kommen die „high pressure liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization-mass spectrometry“ (HPLC-APCI-MS), der Radioimmunoassay (RIA) und ein direkter, kompetitiver Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA) [154]. Die valideste Methode ist die Messung mittels HPLC-APCI-MS, gefolgt vom RIA mit mittlerer und CLIA mit niedrigster Validität [154].

Zur Beurteilung der anhand dieser Verfahren gemessenen 25(OH)D-Serumwerte können verschiedene Referenzwerte herangezogen werden. Es gibt in der Literatur verschiedene Anga-

2. Einleitung

ben, die u.a. auf die unterschiedlichen Messmethoden und die daraus resultierenden schwankenden Messergebnisse zurückzuführen sind [136]. Bei einem Großteil der Studien wurden Serumkonzentrationen zwischen 30–50 ng/ml (75–125 nmol/l) oder 40–60 ng/ml (100–150 nmol/l) gemessen, die sich laut der Autoren als optimale Vitamin-D-Bereiche herausstellten [17,60,74,128,155]. In einem aktuellen Review von 2019 wird beispielsweise eine optimale 25(OH)D₃-Serum-Konzentration von 40–60 ng/ml (100–150 nmol/l) genannt, um das Krebsrisiko zu senken [65]. In einem Review von 2013 wurde die krankheitsspezifische optimale 25(OH)D-Serumkonzentration für skelettale und nicht-skelettale Erkrankungen untersucht [156]. Dabei ergab sich, dass folgende Werte mit dem geringsten Risiko assoziiert waren, an den jeweils nachfolgend aufgeführten Krankheiten zu erkranken, bzw. erforderlich waren, um vor der jeweiligen Krankheit vorzubeugen [156]. Dabei fällt auf, dass zur Prävention nicht-skelettaler Erkrankungen im Vergleich zu skelettalen Erkrankungen deutlich höhere Konzentrationen notwendig waren [156]:

- 8–10 ng/ml / 20–25 nmol/l bei Osteomalazie und Rachitis,
- 20–24 ng/ml / 50–60 nmol/l bei Osteoporose und Knochenbrüchen,
- 30–34 ng/ml / 75–85 nmol/l bei vorzeitiger Sterblichkeit, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus, Depressionen und Zahnerkrankungen,
- 38–40 ng/ml / 95–100 nmol/l bei Stürzen, Krebs und Infektionen der Atemwege.

Das Robert Koch-Institut verwendet die international häufig genutzte Klassifikation des US-amerikanischen Institute of Medicine. Diese bezieht sich allerdings nur auf die Knochengesundheit und ist – wie in **Tabelle 4** dargestellt – untergliedert [136].

Tabelle 4: Vitamin-D-Klassifikation des US-amerikanischen Institute of Medicine

25(OH)D in ng/ml	25(OH)D in nmol/l	Interpretation
< 12	< 30	mangelhafte Versorgung mit einem erhöhten Risiko für Krankheiten wie Rachitis, Osteomalazie und Osteoporose
12 – < 20	30 – < 50	suboptimale Versorgung mit möglichen Folgen für die Knochengesundheit
20 – < 30	50 – < 75	ausreichende Versorgung in Bezug auf die Knochengesundheit
30 – < 50	75 – < 125	ausreichende Versorgung in Bezug auf die Knochengesundheit ohne weiteren Zusatznutzen für die Gesundheit
≥ 50	≥ 125	mögliche Überversorgung, die für den Körper negative gesundheitliche Folgen haben kann, zum Beispiel Hyperkalzämien, die zu Herzrhythmusstörungen oder Nierensteinen führen können

2. Einleitung

Insgesamt lässt sich sagen, dass viele Experten sich einig sind, dass ein Vitamin-D-Serumwert unter 20 ng/ml (50 nmol/l) unzureichend, laut Institute of Medicine suboptimal ist und mit einem definitivem Vitamin-D-Mangel gleichzusetzen ist [36,72,74,75,136]. Eine Vitamin-D-Insuffizienz lässt sich im Bereich von 21–29 ng/ml einordnen [60,74]. Eine wünschenswerte Mindestkonzentration sollte um die 30 ng/ml bzw. zwischen 70 und 80 nmol/l liegen [36].

Anhand der Recherchen in einer Übersichtsarbeit von 2020 lässt sich der Vitamin-D-Mangelbereich wie folgt einteilen [4]:

- 20 bis < 30 ng/ml → leichter Mangel,
- 10 bis < 20 ng/ml → mäßiger Mangel,
- 0 bis < 10 ng/ml → schwerer Mangel.

Ein einheitlicher oberer Grenzwert lässt sich nicht benennen. Häufiger wird allerdings von einem oberen Grenzwert von 100 ng/ml gesprochen, da bis zu diesem Serumwert keine unerwünschten Nebenwirkungen auftreten [74,75,77]. Obwohl bei Experten ein allgemeiner Konsens besteht, dass ein ausreichender Vitamin-D-Serumspiegel als unerlässlich gilt, kann bisher kein einheitlicher Referenzbereich definiert werden.

2.3.7. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung für eine optimale Sonnenlichtexposition

Die endogene Vitamin-D-Synthese ist von verschiedensten Faktoren abhängig. Neben dem Tragen langer Kleidung und dem Auftragen von Sonnenschutzmittel spielen auch die Pigmentierung der Haut, die Tages-/Jahreszeiten und die Dauer der Sonnenlichtexposition eine wichtige Rolle [21,76,86]. Letztere vier werden auch in den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) zur Aufenthaltsdauer im Sonnenlicht berücksichtigt [21]. Diese Empfehlungen entsprechen denen des Bundesinstituts für Risikobewertung sowie des Max Rubner-Instituts [21].

Die in **Abbildung 3** dargestellte Aufenthaltsdauer im Sonnenlicht ist laut DGE notwendig, um in Deutschland eine ausreichende endogene Vitamin-D-Synthese zu gewährleisten [21]. Die angegebene Aufenthaltsdauer bezieht sich auf die Mittagstunden von 12 bis 15 Uhr. Außerhalb dieser Mittagstunden sollte die angegebene Aufenthaltsdauer verdoppelt werden [21]. Dabei definiert die DGE eine helle bis sehr helle Hautfarbe, hellrotes oder blondes Haar, blaue oder grüne Augen als Hauttyp I/II und eine mittlere Hautfarbe, dunkle Haare, braune Augen als Hauttyp III [21]. Abhängig vom Hauttyp empfiehlt die DGE eine längere oder kürzere Aufenthaltsdauer in der Sonne, da eine verstärkte Pigmentierung der Haut die Vitamin-D-Synthese einschränken kann und sich Personen deshalb länger in der Sonne aufhalten müssen, um die gleiche Menge an Vitamin D zu synthetisieren wie Personen mit hellem Hauttyp [21,86].

2. Einleitung

In den Monaten Oktober bis März sei die Sonnenbestrahlung in Deutschland nicht stark genug, um eine ausreichende Vitamin-D-Synthese zu gewährleisten [21]. Das bedeutet, dass die angegebene Aufenthaltsdauer von 10–20 min bei Hauttyp I und II bzw. von 15–25 min bei Hauttyp III sich auf die Frühlingsmonate April und Mai bezieht [21]. In den Sommermonaten Juni, Juli und August ist aufgrund des höheren UV-Index eine Aufenthaltsdauer von 5–10 min bei Hauttyp I und II bzw. von 10–15 min bei Hauttyp III ausreichend [21]. Für den Herbstmonat September empfiehlt die DGE – ebenso wie für den Frühling – eine Aufenthaltsdauer von 10–20 min bei Hauttyp I und II bzw. von 15–25 min bei Hauttyp III [21].

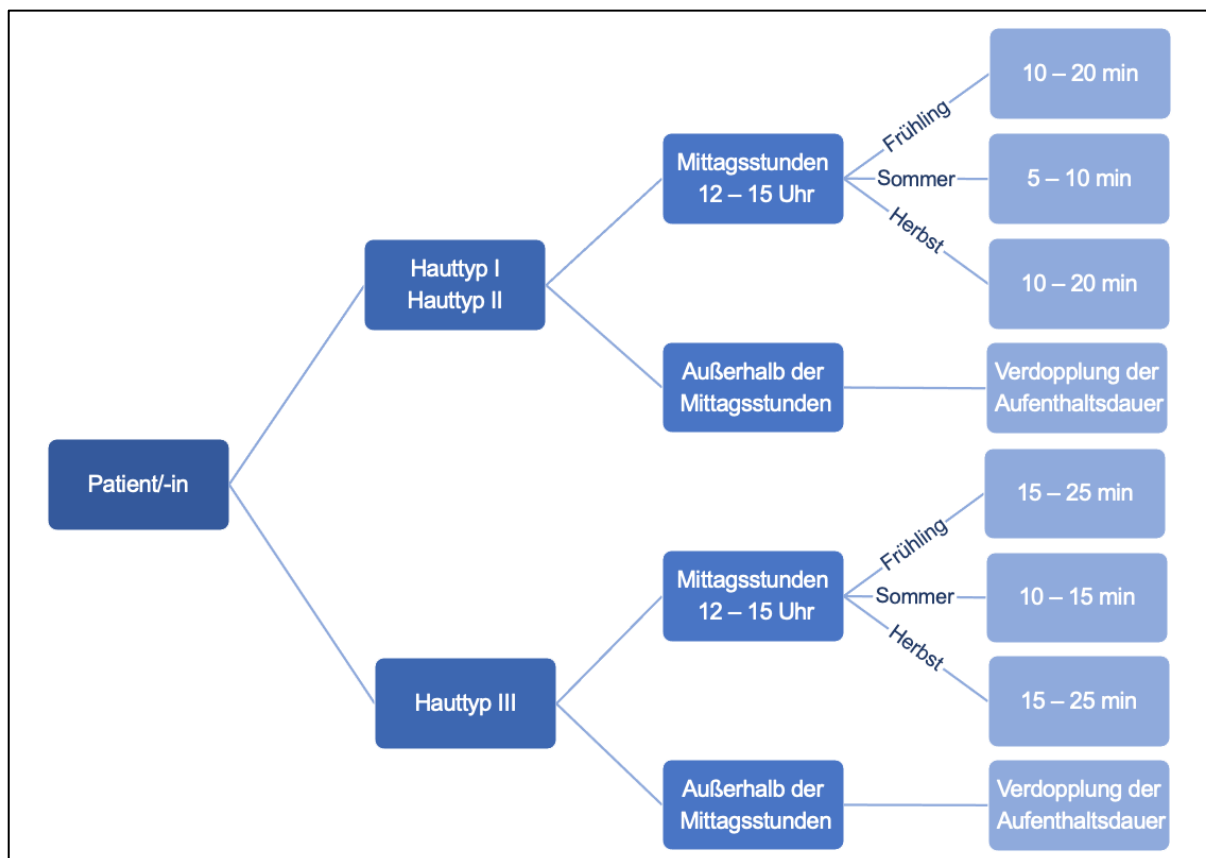


Abbildung 3: Dauer der zur körpereigenen Vitamin-D-Bildung empfohlenen Sonnenlichtbestrahlung in Abhängigkeit von Hauttyp, Tages-, Jahreszeit nach den Empfehlungen der DGE [21]

Ergänzend dazu kam das schweizerische Bundesinstitut für Gesundheit zu dem Ergebnis, dass es möglich sei, die äquivalente Menge von 600 I.E. Vitamin D pro Tag durch körpereigene Synthese zu bilden, ohne sich der Gefahr eines Sonnenbrandes auszusetzen [147]. In der Mittagssonne produzieren besonders UV-empfindliche bis normal UV-empfindliche Personen das benötigte Vitamin D in 10–20 min und weniger empfindliche Personen in 20–40 min [147]. Empfehlenswerter sei allerdings die Sonnenbestrahlung am Vor- oder Nachmittag, um sich vor der starken Mittagssonne zu schützen. Zu diesen Zeiten seien – ähnlich den Empfehlungen der DGE – im Sommer bis zu einer halben Stunde und im Frühling und Herbst bis zu einer Stunde Sonnenschein für eine ausreichende Vitamin-D-Bildung notwendig [147].

2.3.8. Aktuelle Zahlen bezüglich des Vitamin-D-Status in Deutschland

In den Jahren 1997 bis 1999 wurde eine repräsentative deutsche Nationale Gesundheitsbefragung und -untersuchung (German National Health Interview and Examination Survey 1998 = GNHIES98) durchgeführt [73]. Unter den Teilnehmern befanden sich 1.763 Männer und 2.267 Frauen im Alter von 18–79 Jahren, deren 25(OH)D-Serumspiegel nachträglich im Jahr 2005 im Epidemiologischen Forschungslabor des Robert Koch-Instituts mittels Chemilumineszenz-Immunoassay ((CLIA) DiaSorin Liaison Incorporated, Stillwater, Minnesota, USA) bestimmt wurden [73]. Die Ergebnisse wurden unter anderem 2008 von Hintzpeter et al. veröffentlicht [44]. Es konnte hierbei gezeigt werden, dass 56,8 % der Männer und 57,8 % der Frauen gegen Ende des Winters einen Vitamin-D-Mangel mit einem Serumspiegel von unter 20 ng/ml aufwiesen [73]. Die medianen 25(OH)D-Serumwerte betragen bei den Frauen 17,9 ng/ml (44,7 nmol/l) und bei den Männern 18,1 ng/ml (45,2 nmol/l) [73]. Basierend auf denselben Daten veröffentlichte die Deutsche Gesellschaft für Ernährung in einer Stellungnahme im Jahr 2011 weitere Ergebnisse von insgesamt 3.917 Teilnehmern der GNHIES98-Studie: 79,4 % der Männer und 76,9 % der Frauen hatten einen 25(OH)D-Serumspiegel unter 30 ng/ml [106]. Außerdem stellte man fest, dass die 25(OH)D-Serumwerte saisonalen Schwankungen unterlagen: Sie waren im Winter (31 % der 65–79-jährigen Frauen unter 10 ng/ml) durchschnittlich niedriger als im Sommer (23 % der 65–79-jährigen Frauen unter 10 ng/ml) [106].

Aufgrund der interessanten Feststellungen der GNHIES98-Studie wurden durch das Robert Koch-Institut in den Jahren 2008 bis 2011 weitere Daten bezüglich der Vitamin-D-Versorgung in der deutschen Bevölkerung erhoben (Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland = DEGS1), die das Robert Koch-Institut im Jahre 2016 im Journal of Health Monitoring veröffentlichte [131,137]. Es wurde der 25(OH)D-Serumspiegel von 3.635 Teilnehmerinnen und 3.360 Teilnehmern im Alter zwischen 18 und 79 Jahren bestimmt. Insgesamt 88,1 % der Frauen und 88,3 % der Männer wiesen dabei einen 25(OH)D-Serumspiegel unter 30 ng/ml auf [131,137]. Der durchschnittliche 25(OH)D-Serumspiegel betrug 18,2 ng/ml (45,6 nmol/l) [131]. Auch die saisonale Abhängigkeit des Vitamin-D-Serumspiegels wurde in dieser Studie nochmal bestätigt: Im Sommer und Herbst hatten 8,3 % bzw. 19,3 % der Erwachsenen einen ausgeprägten Vitamin-D-Mangel unter 12 ng/ml, während es im Frühling und Winter sogar 38,4 % bzw. 52,0 % waren [131,137].

Da die 25(OH)D-Serumwerte mit einer etwas ungenaueren immunologischen Methode, einem Chemilumineszenz-Immunoassay ((CLIA) DiaSorin Liaison Incorporated, Stillwater, Minnesota, USA), gemessen wurden, wurde eine gewisse Anzahl an Rückstellproben der beiden Studien mittels Flüssigkeitschromatografie, gekoppelt mit Massenspektroskopie, durch das amerikanische National Institutes of Health im Jahre 2016 erneut vermessen und anhand eines Vitamin-D-Standardisierungsprotokolls ausgewertet [27,132]. Insgesamt ergab sich

2. Einleitung

dadurch ein Unterschied von ca. 1,6–2,8 ng/ml bzw. 3,9–7,1 nmol/l zu den Voruntersuchungen [132,133]. Anhand dieser neu gemessenen 25(OH)D-Serumwerte reduzierte sich der Anteil an Probanden, die mit einem 25(OH)D-Serumwert unter 12 ng/ml bzw. unter 30 nmol/l mangelhaft versorgt waren, in der GNHIES98-Studie von 23,7 % auf 15,5 % und in der DEGS1-Studie von 30,2 % auf 15,2 % [132,133]. Der korrigierte Vitamin-D-Status ≥ 30 ng/ml bzw. ≥ 75 nmol/l kann allerdings wegen mangelnder Datendarlegung nicht nachvollzogen werden.

In der folgenden **Tabelle 5** werden die 25(OH)D-Serumspiegel der beiden Studien gegenübergestellt [27,73,106,131–133].

Tabelle 5: Ergebnisse der GNHIES98- und der DEGS1-Studie

25(OH)D-Spiegel in ng/ml	25(OH)D-Spiegel in nmol/l	GNHIES98-Studie	GNHIES98-Studie korrigiert	DEGS1-Studie	DEGS1-Studie korrigiert
		n = 3.917		n = 6.995	
< 12	< 30	23,7 %	15,5 %	30,2 %	15,2 %
12 – < 20	30 – < 50	33,6 %	27,5 %	31,3 %	40,8 %
20 – < 30	50 – < 75	20,8 %	} 57,1 %	26,6 %	} 44,0 %
≥ 30	≥ 75	21,9 %		11,8 %	
Mittelwert in ng/ml		21,8	24,6	18,2	19,8
Mittelwert in nmol/l		54,4	61,5	45,6	49,5

2.3.9. Klinische Bedeutung von Vitamin-D-Überdosierung und -Mangel

Sowohl eine Überdosierung als auch ein Mangel an Vitamin D geht mit einem gesundheitlichen Gefährdungspotenzial einher [22]. Nicht nur bei niedrigen, sondern auch bei hohen Vitamin-D-Serumspiegeln wurde eine erhöhte Gesamt- als auch kardiovaskuläre Mortalität nachgewiesen [22]. Die Korrelation zwischen dem Vitamin-D-Serumspiegel und der Gesamtmortalität bzw. der Herz-Kreislauf-Mortalität lässt sich dabei als U-förmig oder revers-J-förmig bezeichnen [22,23,128,149]. In den folgenden beiden Abschnitten werden die Ursachen und Folgen einer Vitamin-D-Überdosierung und eines Vitamin-D-Mangels näher betrachtet.

Ursachen und Folgen einer Vitamin-D-Überdosierung und Dosierungsempfehlungen

Eine Vitamin-D-Überdosierung ist extrem selten und nicht auf eine gesteigerte endogene Synthese zurückzuführen, sondern ist ausschließlich durch eine erhöhte orale Aufnahme in Form von Vitamin-D-Präparaten zu erklären [21,22,75]. Eine Überdosierung ist laut einiger Experten ab einem oberen Serum-Grenzwert von 100 ng/ml erreicht [74,75,77,82].

2. Einleitung

Die Vitamin-D-Substitutionsmengen, die zu einer Überdosierung und Intoxikation führen können, variieren sowohl zwischen verschiedenen Bevölkerungsgruppen als auch interindividuell sehr stark [22].

Das „no observed adverse effect level“ beschreibt die höchste Dosis einer Substanz, bei der noch keine nachteilige oder schädliche Wirkung nachgewiesen werden konnte [53]. Die European Food Safety Authority definiert diesen Wert im Falle einer regelmäßigen Einnahme von Vitamin D bei 250 µg/Tag [22]. Dies entspricht 10.000 I.E./Tag. Ab einer regelmäßigen Substitution von mehr als 250 µg/Tag besteht ein erhöhtes Risiko, eine Hyperkalzämie mit daneben einhergehender Hyperkalziurie zu entwickeln [22]. Abgeleitet von diesen Ergebnissen ergibt sich laut European Food Safety Authority, Endocrine Society und Institution of Medicine für Erwachsene eine Obergrenze (tolerable upper intake level) von 100 µg Vitamin D/Tag (= 4.000 I.E./Tag) [11,22,23,74]. Dieser Wert entspricht der maximalen chronischen Aufnahmemenge aus allen Quellen (inklusive Nahrungsergänzungsmittel), die nach aktuellem Wissenstand keine gesundheitlich nachteilige Wirkung aufweist [22]. Ab einer Überschreitung dieser Einnahmemenge weisen Experten auf das Risiko einer erhöhten Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität hin und empfehlen regelmäßige ärztliche Kontrollen der 25(OH)D₃- und Calciumserumwerte [22,47]. Ab welcher Menge eine Vitamin-D-Substitution toxische Folgen hat, ist umstritten. Einige Berichte legen nahe, dass die Toxizitätsschwelle zwischen 10.000 und 40.000 I.E./Tag und ab einem 25(OH)D₃-Serumspiegel von über 500–600 nmol/l liegt [104,140]. Es gibt jedoch auch vereinzelt Quellen, in denen eine toxische Wirkung erst ab Einnahmen von extrem hohen Dosen im Bereich von über 50.000–100.000 I.E./Tag über Monate bis Jahre beobachtet wurde [77]. Laut einer Stellungnahme des Bundesinstituts für Risikobewertung aus dem Jahr 2020 gibt es keine ernährungswissenschaftliche Begründung, die von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung empfohlene tägliche Vitamin-D-Zufuhr von 20 µg/Tag (entsprechen 800 I.E.) zu überschreiten [22]. Durch das Einhalten dieser Empfehlung wird das Risiko einer Intoxikation auf ein Minimum gesenkt. Das Institute of Medicine empfiehlt Personen zwischen 1 und 70 Jahren eine tägliche Substitution von 600 I.E. und Personen älter als 70 Jahre eine Substitution von 800 I.E. [126]. Ein Review über verschiedene Metaanalysen und randomisierte kontrollierte Studien legt je nach zugrundeliegender Erkrankung eine tägliche Substitution von 800 bis 5.000 I.E. nahe, im Falle von Brustkrebs von 800 bis 2.000 I.E./Tag, um eine ausreichende Serumkonzentration zu erreichen [68]. Laut einem evidenzbasierten Review von 2017 sollten Erwachsene mit Vitamin-D-Mangel anfangs mit 50.000 I.E. pro Woche oder 6.000 I.E. pro Tag über 8 Wochen behandelt werden, um eine Serumkonzentration von über 30 ng/ml zu erreichen [126]. Wichtig ist, dass dieser initialen Behandlung die Einnahme einer täglichen Erhaltungsdosis von 1.500 bis 2.000 I.E. folgt, um einen dauerhaften Serumspiegel von über 30 ng/ml zu gewährleisten [126]. Diese Empfehlung

2. Einleitung

entspricht auch den Richtlinien der Endocrine Society [74,77]. Bei Patienten mit Malabsorptionssyndromen oder Adipositas sowie bei der Einnahme bestimmter Medikamente, die den Vitamin-D-Stoffwechsel beeinflussen, muss die tägliche Erhaltungsdosis möglicherweise zweieinhalb bis dreimal größer, also zwischen 3.000 und 6.000 I.E., gewählt werden [87,89].

In der bereits oben erwähnten Übersichtsarbeit von Gröber et al. aus dem Jahr 2016 wird Recherchen zufolge eine Überwachung des Vitamin-D-Status bei allen Krebspatienten und – falls erforderlich – eine angemessene Substitution empfohlen [67]. Gröber et al. empfehlen beispielsweise eine tägliche Substitution von 40–60 I.E. Vitamin D pro kg Körpergewicht, um einen angemessenen 25(OH)D-Zielwert von 40–60 ng/ml zu erreichen [67]. Diese Empfehlung wird insbesondere für Krebspatienten ausgesprochen, die sich in einem schlechten Ernährungszustand befinden, sich einer Behandlung mit Aromatasehemmern, Bisphosphonaten oder Chemotherapien (darunter Anthrazykline, Taxane und monoklonale Antikörper) unterziehen oder unter muskulären oder mukokutanen Erkrankungen, Müdigkeit, krebsbedingter Anämie oder Kachexie leiden [67].

Eine einheitliche Dosierungsempfehlung zur Erreichung eines optimalen Vitamin-D-Serumspiegels existiert bisher nicht. Gesichert ist nur, dass eine Vitamin-D-Überdosierung ein gesundheitsschädliches Potenzial mit sich führt, da mit ihr eine Hyperkalzämie mit folgenden Symptomen einhergehen kann [22,77,136,145]:

- Müdigkeit,
- Beschwerden des Bewegungsapparats (Muskelschwäche, Gelenkschmerzen, Demineralisierung der Knochen),
- gastrointestinale Beschwerden (Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation),
- kardiovaskuläre Beschwerden (Tachykardie, Arrhythmie, Gefäßverkalkung),
- Weichteilverkalkung,
- Hyperkalziurie und Hyperphosphatämie,
- Nierensteine, Nephrokalzinose, Abnahme der Nierenfunktion bis hin zur Niereninsuffizienz,
- Koma und Tod.

Ursachen und Folgen eines Vitamin-D-Mangels

Anhand der oben dargelegten Syntheseschritte (siehe **Abbildung 2**) ist es naheliegend, dass es mehrere Ursachen gibt, die zu einem Vitamin-D-Mangel führen können. Dazu zählen hauptsächlich eine zu geringe UV-Licht-Exposition v.a. im Winter, aber auch eine Mangelernährung, Leber- und Niereninsuffizienz sowie eine Malabsorption durch Resorptionsstörungen im Darm können einen Vitamin-D-Mangel begünstigen [76,86]. Das Tragen von langer Kleidung oder das Auftragen eines Sonnenschutzmittels auf die Haut können ebenfalls zu einer verminderten Vitamin-D-Synthese beitragen [21,76]. Allein der Gebrauch eines Sonnenschutzmittels mit einem Sonnenschutzfaktor von 30 kann die Synthese von Vitamin D in der Haut um über 95 % senken [86]. Auch eine verstärkte Pigmentierung der Haut kann die Vitamin-D-Synthese einschränken [21,86]. Deshalb müssen sich Personen mit dunklerem Hauttyp drei- bis fünfmal so lange in der Sonne aufhalten, um die gleiche Menge an Vitamin D zu synthetisieren wie Personen mit hellem Hauttyp [21,86].

Auch bestimmte Medikamente, darunter z.B. Antikonvulsiva und Glukokortikoide, haben einen negativen Einfluss auf die Vitamin-D-Synthese [76]. Außerdem nimmt die Syntheseleistung mit steigendem Lebensalter zunehmend ab (u.a. durch Immobilisation verminderter Aufenthalt im Freien, durch physiologische Alterungsprozesse der Haut) und kann bis auf weniger als die Hälfte vermindert sein [86,109].

Ein dauerhafter Vitamin-D-Mangel kann bei Kindern zu Rachitis führen und beeinflusst in erheblichem Ausmaß die Muskel- und Knochengesundheit v.a. bei älteren Erwachsenen. Muskelschwäche, Osteomalazie, Osteopenie und Osteoporose können mögliche Folgen sein (siehe **Abbildung 4**) [76,106,136,142].

Es gibt außerdem Hinweise auf Zusammenhänge zwischen einem Vitamin-D-Mangel und verschiedensten Erkrankungen (u.a. Diabetes, Hypertonie, Multiple Sklerose, Schizophrenie, Depression), was auf die Vielseitigkeit und Bedeutsamkeit von Vitamin D hindeutet [76,106].

Es wird diskutiert, ob verschiedene Krebserkrankungen, darunter auch Brustkrebs, basierend auf einem Vitamin-D-Mangel entstehen bzw. ein Mangel an Vitamin D Krebserkrankungen begünstigt [76,106]. Die auf dieser Aussage beruhenden Daten werden im nächsten Abschnitt zusammengetragen und aus verschiedenen Perspektiven beleuchtet.

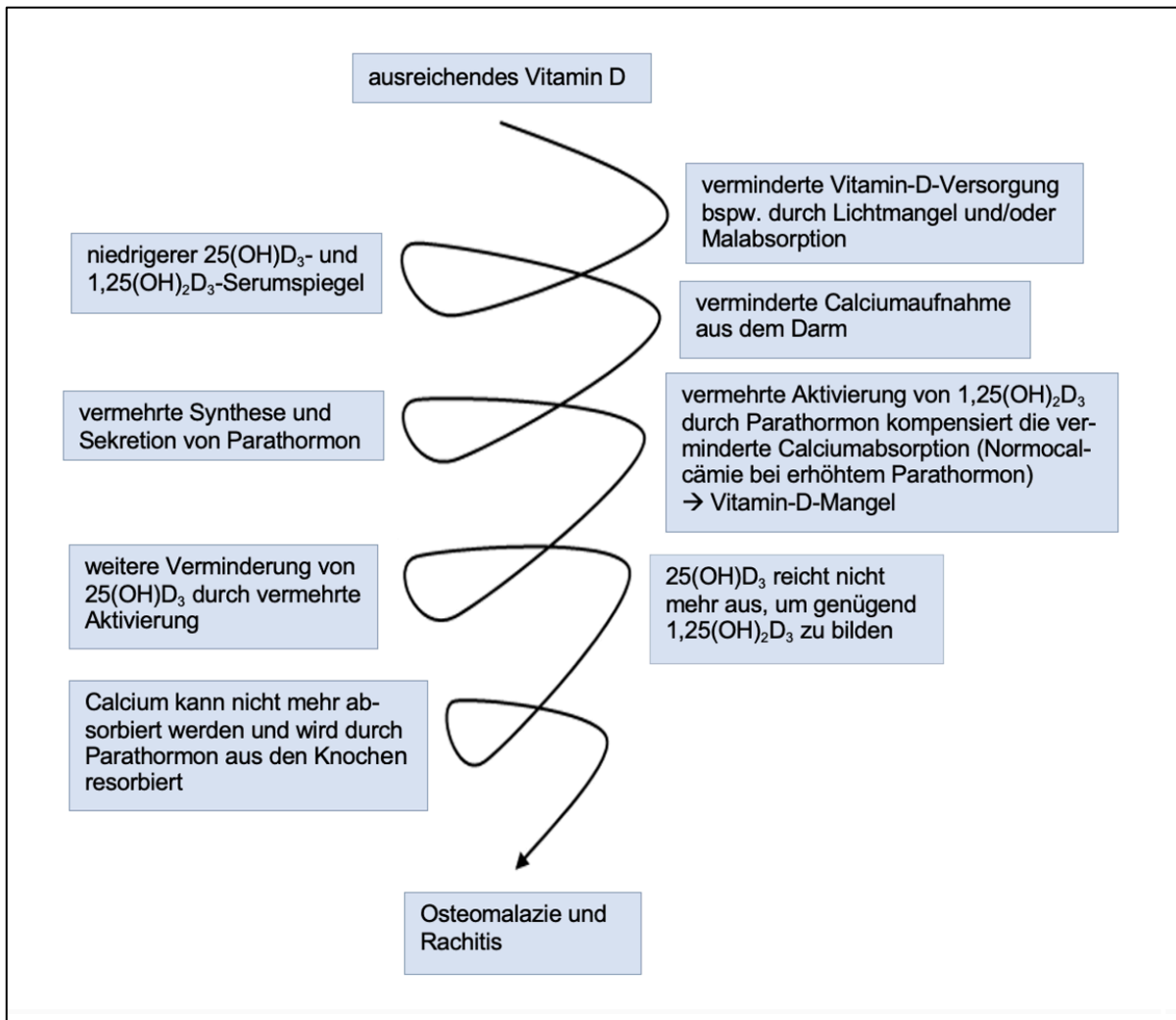


Abbildung 4: Entstehung eines Vitamin-D-Mangels und seiner Folgen (modifiziert) [78]

2.3.10. Aktueller Forschungs- und Wissensstand

Vitamin D und Körperzusammensetzung (Fettgewebe, Muskulatur, Knochen)

Fettgewebe

Vitamin D zählt zu den fettlöslichen Vitaminen und kann daher leicht von Fettzellen aufgenommen werden [76]. Schlussfolgernd ist es naheliegend, dass Adipositas und ein Mangel an Vitamin D miteinander in Verbindung stehen [76]. Es wird angenommen, dass es bei einem erhöhten Körperfettanteil zu einer Sequestrierung, also einer Einlagerung von Vitamin D in die Fettzellen, kommt [76]. In einem Review von 2019 konnte eine hohe Prävalenz von Vitamin-D-Mangel bei adipösen Personen nachgewiesen werden [175]. In den untersuchten Studien dieses Reviews kam es u.a. zu folgenden Ergebnissen [175]:

- Adipöse Personen benötigten eine höhere Vitamin-D-Supplementierung im Vergleich zu Normalgewichtigen.
- Eine Gewichtsabnahme führte zu einem signifikanten Anstieg der Vitamin-D-Spiegel.

2. Einleitung

- Die Vitamin-D-Spiegel und die BMI verhielten sich umgekehrt proportional.
- Eine Vitamin-D-Supplementation war nicht mit einer Körpergewichtsreduktion assoziiert.

In einer randomisiert-kontrollierten, doppel-verblindeten Studie aus dem Jahr 2013 konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Ansprache auf eine Vitamin-D-Supplementierung (400 – 4.800 I.E./Tag) gewichtsabhängig war und dass Frauen mit hohem BMI ($> 25 \text{ kg/m}^2$) einen zwar ausreichenden, aber deutlich niedrigeren Vitamin-D-Spiegel im Blut erreichten als Frauen mit niedrigem BMI ($< 25 \text{ kg/m}^2$), die die gleiche Vitamin-D-Dosis einnahmen [58].

In einer prospektiven Beobachtungsstudie von 2017, in der man einen Zusammenhang zwischen einem Mangel an Vitamin D und aggressiverem, fortgeschrittenerem Brustkrebs feststellte, konnte auch ein inverser Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und Übergewicht gefunden werden [24].

Wie oben beschrieben, könnten adipöse Patienten von einer höheren Vitamin-D-Substitution (zweieinhalb bis dreimal größer, zwischen 3.000 und 6.000 I.E./Tag) profitieren [87,89].

Muskulatur

In vielen Geweben, darunter auch in der Muskulatur, konnte die Expression des Vitamin-D-Rezeptors nachgewiesen werden [55,63,135]. Durch Bindung an diesen Rezeptor hat Vitamin D eine trophische Wirkung und kann die Muskelkraft und körperliche Leistungsfähigkeit verbessern [135]. Umgekehrt hat ein Mangel an Vitamin D oder an Vitamin-D-Rezeptoren eine Muskelschwäche zur Folge [142]. In In-Vivo-Experimenten von 2003 konnte beispielsweise gezeigt werden, dass genetisch veränderte Mäuse ohne Vitamin-D-Rezeptoren im Vergleich zu den genetisch unveränderten Wildtyp-Mäusen deutlich kleinere Muskelfasern aufwiesen und schneller an Muskelmasse verloren [51].

Während des Alterungsprozesses nimmt die Zahl der Vitamin-D-Rezeptoren im Muskelgewebe allmählich ab, was einen Teil des altersabhängigen Muskelmassenverlusts erklären kann [135]. In Interventionsstudien konnte gezeigt werden, dass eine Vitamin-D-Supplementation bei Vitamin-D-Mangel zu einer Verbesserung der Muskelfunktion und zu einer Reduktion der Sturzrate führte [142].

Knochen

Ein Mangel an Vitamin D kann – wie oben bereits beschrieben – Rachitis und Osteomalazie/penie und damit einhergehend ein erhöhtes Knochenbruchrisiko zur Folge haben [34,142]. Umgekehrt ist bekannt, dass eine Vitamin-D-Substitution sich positiv auf die oben genannten Knochenerkrankungen auswirkt und auch präventiv vor Knochenbrüchen und Stürzen schützt [34].

2. Einleitung

Betrachtet man diese Fakten im Rahmen einer Brustkrebserkrankung, so ist es naheliegend, dass gerade Brustkrebspatientinnen aufgrund von krankheitsbedingten Risikofaktoren besonders anfällig für die Komplikationen eines Vitamin-D-Mangels sein können [116].

Bei Brustkrebspatientinnen können eine durch die Erkrankung bedingte Immobilisierung, eine endokrine Therapie, Chemo- oder Strahlentherapie sowie Metastasen den Knochenverlust und das Frakturrisiko weiter erhöhen [61,67]. Beispielsweise können Brustkrebspatientinnen, die mit einer endokrinen Therapie (z.B. mit Aromatasehemmern) behandelt werden, aufgrund des reduzierten Östrogenspiegels unter Osteoporose leiden [61,67].

Vitamin D und Krebserkrankungen allgemein

Schon Mitte des 20. Jahrhunderts wurde festgestellt, dass mit zunehmender Sonnenlichtexposition das Hautkrebsrisiko signifikant stieg [5]. Gleichzeitig nahm die Mortalität anderer Krebserkrankungen deutlich ab [5]. Auch weitere aktuelle Studien zeigen, dass ein höherer Vitamin-D-Spiegel mit einer niedrigeren Krebsmortalität assoziiert war [65,98,188]. In einem systematischen Review von 2019, in dem 50 randomisiert-kontrollierte Studien mit insgesamt 74.655 Teilnehmern untersucht wurden, stellte man fest, dass eine Vitamin-D₃-Supplementierung das relative Risiko, an Krebs zu versterben, um 15 % reduzierte [188]. Über Vitamin D₂ konnte diesbezüglich keine Aussage getroffen werden, da in dieser Subgruppenanalyse keine passenden Studien mit Vitamin-D₂-Supplementierung eingeschlossen werden konnten [188]. Eine tägliche Supplementierung von unter (HR: 0,98; 95 %-KI: 0,94-1,02) oder über 2.000 I.E. Vitamin D (HR: 1,01; 95 %-KI: 0,91-1,13) zeigte – bezogen auf die Gesamtmortalität – keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,56$) [188]. Ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,04$) fand sich hingegen bei dem Vergleich zwischen der Einnahme von Vitamin-D₃- (HR: 0,95; 95 %-KI: 0,91-1,00) und Vitamin-D₂-Präparaten (HR: 1,03; 95 %-KI: 0,98-1,09): Die Gesamtmortalität war signifikant niedriger bei der Supplementierung von Vitamin D₃ im Gegensatz zu Vitamin D₂ ($p = 0,04$), wobei jedoch keine der beiden Gruppen mit einer statistisch signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität assoziiert war [188]. In einem Review aus dem Jahre 2021 wurden drei aktuelle Metaanalysen aus randomisiert-kontrollierten Studien (alle aus dem Jahr 2019) untersucht [122]. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass in Deutschland eine tägliche Vitamin-D-Supplementierung von 1.000 I.E. zu einer Senkung der Krebsmortalität um 13 % (95 %-KI: 4-21) führen würde [122]. Ihren Schätzungen zufolge würde eine Vitamin-D-Supplementierung aller über 50-Jährigen fast 30.000 Krebstodesfälle pro Jahr verhindern und jährliche Kosten in Höhe von 254 Millionen Euro einsparen [122].

2. Einleitung

In einer systematischen Übersichtsarbeit der Cochrane Kollaboration aus dem Jahr 2014 wurden die Daten von 18 randomisierten Studien mit insgesamt 50.623 Teilnehmer zusammengetragen und untersucht [12]. Unter den Studienteilnehmern befanden sich u.a. Patienten mit Brustkrebs, Lungenkrebs und Prostatakrebs [12]. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass keine eindeutigen Beweise dafür existieren, dass eine Vitamin-D-Supplementierung das Auftreten von Krebs v.a. bei älteren Frauen verringert oder erhöht (RR: 1,00; 95 %-KI: 0,94-1,06; $p = 0,88$) [12]. Eine Vitamin-D-Supplementierung ging jedoch mit einer verminderten Krebsmortalität (RR: 0,88; 95 %-KI: 0,78-0,98; $p = 0,02$) und einer verminderten Gesamtmortalität (RR: 0,93; 95 %-KI: 0,88-0,98; $p = 0,009$) einher [12]. Die Autoren weisen jedoch ausdrücklich darauf hin, dass diese beiden Ergebnisse auf Zufallsfehler zurückzuführen sein könnten: Da insgesamt zu wenige Teilnehmer untersucht wurden, besteht das Risiko eines Typ-I-Fehlers (Nullhypothese wurde fälschlicherweise verworfen) und das Risiko einer Verzerrung durch eine große Anzahl an Studienabbrechern (Attrition-Bias) [12]. Die Autoren sind der Auffassung, dass mehr Studien zum Nutzen und Schaden unter Vitamin-D-Supplementierung über eine längere Behandlungsdauer und mit längerer Nachbeobachtung notwendig sind, in denen v.a. jüngere Teilnehmer, Männer und Personen mit niedrigem Vitamin-D-Status sowie höhere Vitamin-D-Dosierungen untersucht werden sollten [12].

Vitamin D und Pathophysiologie

Pathophysiologisch lässt sich auf Zellebene die antikanzerogene Wirkung von Vitamin D am ehesten so erklären: Der aktive Metabolit des Vitamin D₃, 1,25-Dihydroxycholecalciferol, spielt eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Transkription zahlreicher Gene, die zur Verringerung der Tumorentstehung beitragen [170]. Neben der Verringerung des Zellwachstums und der Induktion der Apoptose hemmt 1,25(OH)₂D₃ auch die Metastasierung, die Tumorproliferation und die Angiogenese [170]. Darüber hinaus trägt die entzündungshemmende Wirkung des Vitamin D₃ ebenfalls zur antitumoralen Aktivität bei [170].

Vitamin D und Brustkrebs

Aufgrund der obigen Annahmen ist es naheliegend, dass ein niedriger Vitamin-D-Spiegel auch zu einem erhöhten Brustkrebsrisiko beitragen könnte. Darauf weisen folgende experimentelle Studien hin:

In tierexperimentellen und präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Vitamin-D-Rezeptoren in Brustgewebe und in Brustkrebszellen exprimiert werden und es wurde ein Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und der Entwicklung von Brustkrebs beobachtet [152,169,173].

2. Einleitung

In einer Tierstudie aus dem Jahr 2004 kam es bei Mäusen, denen funktionelle Vitamin-D-Rezeptoren komplett fehlten, zu einem beschleunigten Brustdrüsenwachstum, zu morphologischen Auffälligkeiten an den Brustdrüsen und zum vermehrten Auftreten von Krebsvorstufen und maligner Tumore der Brustdrüsen [176]. Diese Ergebnisse wurden als erste Beweise gewertet, dass die Vitamin-D-Rezeptoren maßgeblich an Signalwegen beteiligt sind, die die Proliferation hemmen und die Differenzierung in der Brustdrüse induzieren [176]. In einer ebenfalls experimentellen Tierstudie aus dem Jahre 2003 von Zinser führte die Gabe von 1,25-Dihydroxycoleciferol bei Wildtyp-Mäusen zu einer Induktion des Zellzyklusarrest und zur Apoptose von Brustkrebszellen [190]. Auch aktuellere Tierstudien von 2016 haben gezeigt, dass ein Vitamin-D-Mangel eine Rolle beim Primärtumorwachstum und bei der Entwicklung von Metastasen bei Brustkrebs spielen könnte [177].

2017 wurde in einer experimentellen In-Vitro-Studie dokumentiert, dass der Vitamin-D-Rezeptor die Autophagozytose in humanen Brustzellen reguliert [162]. Dabei entsteht eine Transkriptionssignatur, die mit einer erhöhten Überlebensrate korreliert und vor allem in gesunden Zellen vorhanden ist und während der Krebsprogression verloren geht [162]. Ergebnisse einer im Jahre 2005 veröffentlichten experimentellen In-Vitro-Studie deuten darauf hin, dass ein Polymorphismus innerhalb des Vitamin-D-Rezeptor-codierenden Genabschnitts zu einem erhöhten Brustkrebsrisiko führte [30]. In einer aktuelleren experimentellen In-Vitro-Studie von 2019 wurde eine hohe Vitamin-D-Rezeptor-Expression bei invasivem Brustkrebs als positiver prognostischer Faktor gewertet und war mit einem geringeren Sterberisiko an Brustkrebs assoziiert [81]. Außerdem wurde In-Vitro ein inverser Zusammenhang zwischen der Vitamin-D-Rezeptor-Expression in humanem Brusttumorgewebe und dem Auftreten von aggressiverem Brustkrebs festgestellt [2].

Eine mögliche Erklärung für den Pathomechanismus und den Einfluss von Vitamin D auf die Biologie von Brustkrebs könnte die tumorsuppressive Wirkung des Vitamin-D-Rezeptor-Stoffwechsels sein, da ein Defekt des Vitamin-D-Rezeptors zu einer verminderten Signalübertragung führt [173]. Darüber hinaus könnte Vitamin D durch Modulation von nicht-kodierenden Ribonukleinsäuren einen schützenden Effekt auf die Entwicklung von Brustkrebs haben und dadurch einen wichtigen Einfluss auf die Pathogenese von Brustkrebs nehmen [15].

Dennoch ist die genaue Pathogenese ungeklärt und ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Entstehung von Brustkrebs und dem Vitamin-D-Spiegel noch nicht bewiesen [4]. Die im Folgenden dargelegten Ergebnisse klinischer Studien sollen daher dazu dienen, die Ergebnisse der experimentellen Studien klinisch einordnen zu können.

Denn auch klinisch gesehen, gibt es in verschiedenen aktuellen systematischen Reviews und Metaanalysen Hinweise darauf, dass ein Vitamin-D-Mangel mit einem erhöhten Auftreten von Brustkrebs assoziiert ist [79,174]. Hier als Beispiel zu nennen ist zum einen ein systematisches

2. Einleitung

Review mit Metaanalyse von Hossain et al. aus dem Jahr 2019, in dem 22 Beobachtungsstudien (darunter Fall-Kontroll-, Querschnitts- und Kohortenstudien) untersucht wurden [79]. Gezeigt wurde, dass ein inverser Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D-Spiegel und dem Auftreten von Brustkrebs besteht (gepoolte RR: 1,91; 95 %-KI: 1,51-2,41; $p < 0,001$) [79]. Es konnte auch ein etwas schwächerer inverser Zusammenhang zwischen der Gesamt-Vitamin-D-Zufuhr (Lebensmittel + Supplemente (RR: 0,99; 95 %-KI: 0,97-1,00; $p = 0,022$, pro 100 I.E./Tag)) bzw. der Einnahme von zusätzlichem Vitamin D (ja versus nein (gepoolte RR: 0,97; 95 %-KI: 0,95-1,00; $p = 0,026$)) und dem Auftreten von Brustkrebs beobachtet werden [79]. Demzufolge wurde vermutet, dass Sonnenlichtexposition eine wirksamere Brustkrebsprävention sein könnte als die orale Substitution von Vitamin-D-Präparaten [79]. Ein weiterer systematischer Review mit Metaanalyse von Voutsadakis von 2020 zeigte ähnliche Ergebnisse: Bei Patientinnen mit neu diagnostiziertem Brustkrebs konnte eine hohe Prävalenz von Vitamin-D-Mangel festgestellt werden [174]. Insgesamt wurden 10 Fall-Kontroll-Studien in die Auswertung mit eingeschlossen, anhand derer man folgende deskriptive Beobachtungen machte: Brustkrebspatientinnen hatten einen durchschnittlich niedrigeren 25(OH)D-Serumspiegel (26,88 ng/ml) als die Kontrollgruppe (31,41 ng/ml) [174]. 45,28 % der Brustkrebspatientinnen hatten einen 25(OH)D-Serumspiegel unter 20 ng/ml, während nur 33,71 % der Kontrollgruppe unter diesem Wert lagen [174].

In einer systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2018 mit insgesamt 13.135 Brustkrebspatientinnen konnte ein niedriger Vitamin-D-Spiegel mit triple-negativem Brustkrebs in Verbindung gebracht werden [165].

In einer prospektiven Kohortenstudie in Kalifornien, veröffentlicht im Jahr 2017, wurde bei 3.175 Brustkrebspatientinnen innerhalb von zwei Monaten nach der Diagnose der 25(OH)D-Spiegel bestimmt und es konnten folgende Ergebnisse festgestellt werden:

Es gab einen umgekehrt proportionalen Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D-Spiegel und einem geringeren Risiko für Morbidität und Mortalität sowie dem invasiv-krankheitsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben bei Brustkrebs [182]. Die 25(OH)D-Serumspiegel waren bei Frauen mit fortgeschrittenen Tumoren niedriger und am niedrigsten bei prämenopausalen Frauen mit triple-negativem Brustkrebs [182]. Auch in einer prospektiven Beobachtungsstudie von 2017 und in einer Fall-Kontroll-Studie von 2018 wurden aggressive, lymphknotenpositive, fortgeschrittene und triple-negative Tumore und Übergewicht mit einem reduzierten Vitamin-D-Spiegel in Verbindung gebracht [14,24,107].

Im Widerspruch zu diesen Ergebnissen steht die Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) aus dem Jahre 2011, in der die Ergebnisse von insgesamt vier Metaanalysen und einer Interventionsstudie dargelegt wurden [106]. In den vier Metaanalysen waren Fall-Kontroll- sowie Kohortenstudien eingeschlossen [106]. In der Meta-Analyse von Gissel et

2. Einleitung

al. im Jahr 2008 konnte allgemein betrachtet kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Vitamin-D-Zufuhr und dem Brustkrebsrisiko gefunden werden [62,106]. Erst ab einer Vitamin-D-Einnahme ≥ 400 I.E. pro Tag war für Probanden das Brustkrebsrisiko signifikant verringert [62,106]. Einen ähnlichen Zusammenhang sahen Chen et al. in ihrer Metaanalyse von 2010, in der sie eine signifikante Verringerung des Brustkrebsrisikos mit steigender Vitamin-D-Aufnahme nachweisen konnten [29,106]. Diese Signifikanz beschränkte sich allerdings auf prä- und perimenopausale Frauen und auf die Vitamin-D-Einnahme über Supplemente, nicht aber auf das über die Nahrung aufgenommene Vitamin D [29,106]. Außerdem konnte in dieser Metaanalyse als auch in einer weiteren Metaanalyse von Yin et al. aus dem Jahr 2010 ein signifikant reduziertes Brustkrebsrisiko mit steigenden 25(OH)D-Serumkonzentrationen festgestellt werden [106,183]. In letzterer Metaanalyse stellte man aber auch fest, dass die Ergebnisse der Fall-Kontroll-Studien erheblich von den Kohortenstudien abwichen, da diese keine Signifikanz zwischen den 25(OH)D-Serumkonzentrationen und Brustkrebs zeigten [106,183]. Diese Feststellung wurde von einer weiteren Metaanalyse von Gandini et al. aus dem Jahr 2011 bestätigt [59,106]. Es gab jedoch auch eine Kohortenstudie aus dem Jahr 2010, die einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D-Serumspiegel und dem Brustkrebsrisiko zeigte [52,106]. Die in der Stellungnahme dargelegte randomisiert-kontrollierten Interventionsstudie mit 36.282 postmenopausalen Frauen zeigte für invasiven Brustkrebs und eine Vitamin-D-Supplementation von 400 I.E. + 1.000 mg Calcium pro Tag für 7 Jahre keinen signifikanten Zusammenhang [31,106]. In einer Folgeuntersuchung bereits 5 Jahre nach Ende der Studie hatten Frauen, die weiterhin Vitamin-D- und Calciumpräparate eingenommen hatten, ein um 18 % geringeres Risiko für in situ (nicht-invasiven) Brustkrebs. Frauen, die zu Beginn der Studie eine Vitamin-D-Aufnahme von mehr als 600 I.E./Tag hatten und die Nahrungsergänzungsmittel erhielten, hatten jedoch ein um 28 % erhöhtes Risiko für invasiven Brustkrebs [28,121].

Trotz einzelner positiver Belege kommt die DGE in ihrer Stellungnahme letztendlich zu der Schlussfolgerung, dass die negativen bzw. nicht-signifikanten Ergebnisse überwiegen (4 von 5 Kohortenstudien + 1 Interventionsstudie) und dass anhand der darin untersuchten Beobachtungs- und Interventionsstudien mit möglicher Evidenz kein Zusammenhang zwischen der Vitamin-D-Serumkonzentration und dem Risiko für Brustkrebs besteht [106]. Selbiges gilt für den Zusammenhang zwischen Brustkrebs und der Vitamin-D-Aufnahme durch die Nahrung [106]. Als wichtigste Diskussionspunkte nennt die DGE die Höhe der Vitamin-D-Dosierung und die Compliance der Studienteilnehmer, darunter auch die ungewollte Vitamin-D-Einnahme in der Kontrollgruppe [106].

Auch ein aktuellerer systematischer Review mit Metaanalyse von 2021, in dem sieben randomisierte kontrollierte Studien (mit insgesamt 19.137 Frauen) eingeschlossen waren, stellt die

2. Einleitung

oben genannten Aussagen infrage [103]. Signifikante Belege zwischen Vitamin D und Brustkrebs konnten vor allem in Beobachtungsstudien gefunden werden, in denen potenzielle Störfaktoren dazu geführt haben können, dass die schützende Wirkung von Vitamin D überschätzt wurde [103]. In einer gepoolten Analyse von zwei randomisiert-kontrollierten Studien und einer prospektiven Kohorte hatten Frauen mit einer 25(OH)D-Serumkonzentration über 60 ng/ml ein deutlich geringeres Risiko für Brustkrebs als Frauen mit Konzentrationen unter 20 ng/ml [103]. Das suggeriert, dass vor allem höhere 25(OH)D-Serumspiegel eine stärkere Wirkung auf Brustkrebs haben könnten [103]. Ansonsten konnte in den eingeschlossenen randomisiert-kontrollierten Studien kein statistisch signifikanter Effekt von Vitamin D auf das Brustkrebsrisiko festgestellt werden [103].

In einer Querschnittsstudie wurde der 25(OH)D-Serumspiegel von 214 iranischen Frauen untersucht, die an nicht-metastasiertem Brustkrebs erkrankt waren [150]. Es konnten folgende Ergebnisse erhoben werden: Das mediane Alter der Patientinnen lag bei $52,02 \pm 11,51$ Jahren und der mediane 25(OH)D-Serumspiegel lag bei $25,2 \pm 17,7$ ng/ml. 24,8 % hatten einen Vitamin-D-Mangel von unter 10 ng/ml, 40,7 % hatten einen insuffizienten Spiegel von 10–30 ng/ml und 34,6 % einen suffizienten Vitamin-D-Spiegel von 30–100 ng/ml [150]. Es wurde kein Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Serumspiegel und dem Stadium der Erkrankung oder den Prognosefaktoren von Brustkrebs gefunden [150]. Weitere Analysen zeigten auch, dass der Vitamin-D-Serumspiegel als Prognosefaktor keinen Einfluss auf die Überlebenszeit hatte [150].

Die U.S. Preventive Services Task Force kommt in ihrer Empfehlungserklärung, ähnlich wie die Stellungnahme der DGE [106], zu der Schlussfolgerung, dass die bisherige Datenlage als unzureichend zu betrachten ist und darauf aufbauend das Verhältnis von Nutzen und Schaden einer Vitamin-D-Supplementierung zur Krebsprävention, darunter Brustkrebs, nicht beurteilt werden kann [118,121]. Ein angemessener oder höherer 25(OH)D-Spiegel könnte zwar die Krebssterblichkeitsrate senken, insgesamt deuten bisherige Studien jedoch nicht darauf hin, dass eine Vitamin-D-Supplementierung mit oder ohne Calcium die Krebshäufigkeit verringert [118,121].

Auch die Ergebnisse der bereits oben erwähnten systematischen Übersichtsarbeit der Cochrane Kollaboration aus dem Jahr 2014 sind an dieser Stelle in besonderem Maße hervorzuheben [12]. Von den 18 in die Arbeit eingeschlossenen randomisierten Studien befassten sich sieben Studien mit der Thematik „Vitamin D und Brustkrebs“. Mit den durchgeführten Analysen konnte gezeigt werden, dass die Verabreichung von Vitamin D₃ in Form von 25(OH)D₃ (RR: 0,97; 95 %-KI: 0,86-1,09; p = 0,61) bzw. in der aktiven Form, sprich 1,25(OH)₂D₃ (RR: 0,33; 95 %-KI: 0,01-8,1; p ≥ 0,05), keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Brustkrebs hatte [12].

Vitamin D und Chemotherapie bei Brustkrebs

In einer 2022 veröffentlichten Beobachtungsstudie aus Indonesien wiesen 82,4 % der 136 Teilnehmerinnen bei Studienbeginn einen vorbestehenden schweren Vitamin-D-Mangel von unter 12 ng/ml auf mit einem medianen Vitamin-D-Spiegel von $8,44 \pm 4,59$ ng/ml. Nach Chemotherapie lag der mediane Vitamin-D-Spiegel nur noch bei $6,89 \pm 4,44$ ng/ml ($p < 0,001$) und der prozentuale Vitamin-D-Mangel stieg auf 89,0 %. Bei Patientinnen, die mehr als 6 Zyklen Chemotherapie erhielten, war die Wahrscheinlichkeit geringer, dass der Vitamin-D-Spiegel nach der Behandlung sank (OR: 0,436; 95 %-KI: 0,196–0,968; $p = 0,039$) [130].

In einer 2014 veröffentlichten Beobachtungsstudie wurde der 25(OH)D-Serumspiegel bei 483 prämenopausalen, nicht-metastasierten Brustkrebspatientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose sowie 6 und 12 Monate nach der Operation analysiert. Patientinnen, die Vitamin-D-Präparate substituierten oder eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Im Vergleich zum 25(OH)D-Ausgangswert wiesen Patientinnen, die eine Chemotherapie erhielten, nach 6 Monaten ($-5,52$ ng/ml, $p = 0,003$) und nach 12 Monaten ($-1,24$ ng/ml, $p = 0,517$) niedrigere 25(OH)D-Serumspiegel auf, während Patientinnen, die eine Anti-Hormontherapie erhielten, nach 6 Monaten ($+3,00$ ng/ml, $p = 0,681$) bzw. nach 12 Monaten ($+6,47$ ng/ml, $p = 0,002$) signifikant höhere 25(OH)D-Serumspiegel aufwiesen. Zu Studienbeginn hatten 49,5 % der Chemotherapiepatientinnen einen suffizienten Vitamin-D-Spiegel ≥ 30 ng/ml, nach Beendigung der Chemotherapie bzw. nach 6 Monaten lag der Anteil bei 26,9 % und nach 12 Monaten stieg der Wert wieder auf 45,2 %. In der Studie wurde also beobachtet, wie der 25(OH)D-Serumspiegel unter Chemotherapie sank und sich im Anschluss daran wieder erholte [92].

Darüber hinaus konnte in einer weiteren Beobachtungsstudie von 2020 gezeigt werden, dass ein Vitamin-D-Mangel zu negativen Nebenwirkungen während der onkologischen Behandlung führte, wie z.B. zu einem erhöhten Risiko für Polyneuropathie unter Paclitaxel-Chemotherapie [84].

Insgesamt sind die Ergebnisse zur Entwicklung des Vitamin-D-Spiegels unter Chemotherapie bei Brustkrebs zum aktuellen Forschungszeitpunkt unzureichend und es mangelt diesbezüglich an randomisiert-kontrollierten Studien mit großer Fallzahl. Der Zusammenhang zwischen einer Brustkrebserkrankung und dem Vitamin-D-Spiegel wurde zwar in qualitativen Studien untersucht, aber auch hier existiert kein einheitlicher Konsens über die Bedeutung von Vitamin D in Bezug auf Brustkrebs. Anhand der oben dargelegten Ergebnisse ergaben sich deshalb folgende Zielsetzung und Fragestellungen.

2.4. Zielsetzung und Fragestellungen

Ein konkretes Ziel der durchgeführten Studie war es, den Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und Brustkrebs prospektiv zu untersuchen. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass ein Vitamin-D-Mangel in diversen Studien als Risikofaktor für Brustkrebs beschrieben wurde [79,105,165,174,182], wohingegen andere Studien diesen Zusammenhang widerlegten [12,103,106,118,121,150]. Zudem fanden sich keine genauen bzw. einheitlichen Angaben über die Menge der Vitamin-D-Substitution [11,22,67,68,74,126] und den optimalen 25(OH)D-Serumspiegel [17,60,74,128,155,156].

Langfristig soll diese Arbeit einen Beitrag zum Verständnis für die klinische Bedeutung von Vitamin D im Zusammenhang mit Brustkrebs leisten.

Aus diesen Gegebenheiten und dem bisherigen Forschungsstand leiten sich für die vorliegende Arbeit folgende Fragestellungen ab:

- I. Wie verhält sich der 25(OH)D-Serumspiegel zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei Patientinnen mit Mammakarzinom im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung?
- II. Wie verhält sich der 25(OH)D-Serumspiegel im Verlauf des ersten Jahres nach Diagnosestellung (unter Vitamin-D-Substitution)?
- III. Inwiefern existieren Zusammenhänge zwischen dem 25(OH)D-Serumspiegel und
 - a. bestimmten Patientinnencharakteristika (Alter, Menopause, Tumor- bzw. Prognoseparameter, Chemotherapie),
 - b. der Vitamin-D-Substitution und -Dosierung,
 - c. der Körperzusammensetzung (Gewicht, BMI, Körperfettanteil) der Patientinnen,
 - d. den im Vitamin-D-Fragebogen erhobenen Parametern?

3. Methoden im Rahmen der BeGyn-I-Studie

3.1. Studiendesign

Die vorliegende Arbeit basiert auf den Untersuchungen der BeGyn-Studie, die am Universitätsklinikum des Saarlandes durchgeführt wurde. Bei der BeGyn-Studie handelt es sich um eine nicht-randomisierte, unizentrische Kohorten- bzw. Beobachtungsstudie, bei der die Daten prospektiv erhoben wurden. Die Studie zielt darauf ab, die Auswirkungen von Bewegung und sportlicher Aktivität bei nicht-metastasierten Mammakarzinom-Patientinnen auf Lebensqualität, Körperzusammensetzung und prognoserelevante Biomarker sowie den Zusammenhang zu Vitamin D zu untersuchen. Der Name „BeGyn“ leitet sich von den Begriffen „Bewegung in der gynäkologischen Onkologie“ ab.

Die BeGyn-Studie lässt sich in zwei Abschnitte aufteilen: Im ersten Teil der Studie, der sogenannten BeGyn-I-Studie, wurden insgesamt 110 Patientinnen untersucht, die im Zeitraum von September 2019 bis Januar 2021 in der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg die Diagnose Mammakarzinom gestellt bekamen und die Aufnahmekriterien der Studie erfüllten (siehe **Abschnitt 3.3.**). Die Messungen der BeGyn-I-Studie erstreckten sich von Dezember 2019 bis Januar 2022. Der zweite Studienteil, die sogenannte BeGyn-II-Studie, schloss sich zeitlich unmittelbar daran an. Den Probandinnen wurde somit ermöglicht, an einem weiteren Studienjahr teilzunehmen. Die hier vorgenommenen Auswertungen beziehen sich ausschließlich auf den ersten Teil der Studie, die BeGyn-I-Studie.

3.2. Ethikstatement

Für die BeGyn-Studie liegt ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes vor (Aktenzeichen 229/18). Die Studie ist beim Deutschen Klinischen Studienregister unter der Nummer 380 (DRKS00024829) registriert.

Die BeGyn-Studie wurde in Übereinstimmung mit den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen durchgeführt, welche in der Deklaration von Helsinki aus dem Jahr 1964 festgehalten sind [180]. Von allen Patientinnen wurde nach ausführlicher ärztlicher Aufklärung über den Inhalt und den Ablauf der Studie eine schriftliche Einwilligungserklärung eingeholt.

3.3. Studienkollektiv

3.3.1. Rekrutierungsmethode

Die klinische Studie schloss Patientinnen ein, bei denen zwischen September 2019 und Januar 2021 ein Mammakarzinom diagnostiziert und die im Tumorboard der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg vorgestellt wurden. Jede Patientin musste die Kriterien für den Studieneinschluss erfüllen, mit der Teilnahme an der Studie einverstanden sein und nach ärztlicher Aufklärung eine Einverständniserklärung unterschreiben. Insgesamt erfüllten 197 von 387 neu erkrankten Patientinnen die Einschlusskriterien, wovon letztendlich 110 Patientinnen in die klinische Studie eingeschlossen wurden. Insgesamt machten in der BeGyn-I-Studie 19 Patientinnen von ihrem Recht Gebrauch, die Studie vorzeitig abzubrechen. Sie wurden somit als Drop Outs gewertet.

3.3.2. Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterien für die BeGyn-Studie wurden definiert:

- weibliches Geschlecht,
- ein Alter ≥ 18 Jahre,
- die Diagnose eines invasiven, nicht-metastasierten Mammakarzinoms,
- das Vorhandensein von ausreichenden Sprachkenntnissen zum Ausfüllen der Fragebögen und des Tagebuchs,
- das Vorhandensein von ausreichend technischen Fähigkeiten oder einer Hilfestellung durch Dritte, um ein Smartphone und den Fitnessstracker bedienen zu können,
- das Unterschreiben der Einwilligungserklärung.

3.3.3. Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien für die BeGyn-Studie wurden definiert:

- das Bestehen einer Schwangerschaft,
- Pflegebedürftigkeit oder Immobilität (z.B. bei Nutzung eines Rollators, durch eine instabile Wirbelsäule bei ossärer Metastasierung) und eine damit einhergehende Frakturgefährdung (keine Möglichkeit, eine Spiroergometrie auf einem Laufband durchzuführen),
- die Durchführung einer antineoplastischen Behandlung oder eines invasiven Eingriffes vor der Basismessung in Bezug auf die Neuerkrankung (abgesehen von Rezidivpatientinnen),
- das Vorhandensein von weiteren Neoplasien in der früheren oder aktuellen Krankengeschichte,
- eine Lebenserwartung von unter 12 Monaten.

3.3.4. Fallzahlschätzung

Bei der BeGyn-Studie handelt es sich um eine Beobachtungsstudie. Angestrebt wurde der selektive Einschluss von 110 Patientinnen mit neu diagnostiziertem Mammakarzinom, die sich im Laufe des Studienzeitraums von zwei Jahren in der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg vorstellten. Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien und einer Rekrutierungsquote von ca. 56 % konnten 110 Teilnehmerinnen von insgesamt 197 potenziellen Patientinnen in die Studie eingeschlossen werden. Die erhobenen klinischen Daten und Laborwerte können als Datengrundlage für Fallzahlberechnungen für eventuelle Folgestudien genutzt werden. Eine Rücksprache mit Frau Diplom-Statistikerin Gudrun Wagenpfeil ist diesbezüglich vor Studienbeginn erfolgt. Sie erachtete die Anzahl der Patientinnen als ausreichend für die geplanten statistischen Analysen.

3.4. Untersuchungsablauf

3.4.1. Überblick

Insgesamt wurden pro Patientin fünf Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt. Dazu zählte unter anderem die Basismessung, im weiteren Verlauf auch 0-Messung genannt, die zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn stattfand. Bei dieser Untersuchung wurde eine umfassende Anamnese erhoben. Zudem wurden den Patientinnen zu diesem Zeitpunkt ein Fitnesstracker in Form einer FitBit-Charge-3-Sportuhr und ein Tagebuch überreicht und erläutert. Die vier darauffolgenden Follow-Up-Untersuchungen, im Folgenden als A-, B-, C- und D-Messungen bezeichnet, fanden im Idealfall mit einem Abstand von jeweils ungefähr 13 Wochen statt. Die Untersuchungen folgten bei jeder der fünf Messungen einem standardisierten Studienprotokoll. Zu Beginn wurde den nüchternen Patientinnen im Rahmen der routinemäßig vorgesehenen Diagnostik Blut entnommen. Anschließend wurden anhand einer Körperanalysewaage und einer Calipometrie Daten zur Körperzusammensetzung erhoben. Des Weiteren wurden mittels Spiroergometrie die Atemgase gemessen, analysiert und aufgezeichnet. Auch der Blutdruck (RR) wurde bei jeder Messung kontrolliert. Anhand eines Common-Toxicity-Criteria-Fragebogens wurden bei jeder Untersuchung Therapienebenwirkungen erfragt und dokumentiert. Außerdem wurden bei jeder Messung das jeweils letzte Tagebuch kontrolliert und einbehalten und ein neues Tagebuch für die nächsten 13 Wochen ausgehändigt. Alle Ergebnisse wurden schriftlich festgehalten.

Für die vorliegende Arbeit spielen im vorliegenden Abschnitt 3.4. v.a. die Unterpunkte 3.4.2. Blutentnahme und Laborauswertung, 3.4.3.1. Anamnese-Fragebogen, 3.4.3.2. Vitamin-D-Fragebogen und 3.4.5. Körperanalysewaage und Calipometrie eine maßgebliche Rolle. Alle anderen methodischen Abläufe werden vollständigheitshalber erwähnt.

Abbildung 5 zeigt die Datenerhebung und die Messzeitpunkte im Verlauf des Studienjahres. Die in der Abbildung verwendeten Abkürzungen werden in den **Abschnitt 3.4.3.** und **3.4.4.** näher erläutert und können im Abkürzungsverzeichnis nachgeschlagen werden.

Monat	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Onkologische Therapie													
Aktivitätsmessung	♥♥			♥♥			♥♥			♥♥			♥♥
Tagebuch													
Disstress und MDBF	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
EORTC, HADS und SPG	x			x			x			x			x
Labor, RR und Gewicht	x			x			x			x			x
Impedanzmessung	x			x			x			x			x
Spezifische Anamnese													

Abbildung 5: Datenerhebung und Messzeitpunkte im Verlauf des Studienjahres [184]

3.4.2. Blutentnahme und Laborauswertung

Bei jeder der fünf Messungen wurde bei den Patientinnen eine aseptische periphere Venenpunktion durchgeführt und dadurch venöses Blut entnommen. Die Blutentnahme wurde, soweit möglich, im Rahmen der routinemäßigen Blutentnahme im Zusammenhang mit der folgenden Therapie durchgeführt. Befüllt wurden dabei

- eine rote EDTA-Monovette (2,7 ml) für das (Differential-)Blutbild und das Hämoglobin A1c (HbA1c),
- eine orangene Heparin-Monovette (4,9 ml) für die klinische Chemie: Selen, Thyroidea stimulierendes Hormon (TSH), Trijodthyronin (T3), Thyroxin (T4), die Elektrolyte (Natrium, Kalium, Chlorid, Calcium, Magnesium), Eisen, Kreatinin, die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Harnstoff, Harnsäure, Glukose, Eiweiß, Albumin, Lipoproteine, Kreatinkinase (CK), Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), γ -Glutamyltransferase (γ GT), Alkalische Phosphatase (AP), Bilirubin gesamt, Lactat-Dehydrogenase (LDH), Lipase, Interleukin-6, Capsel-reaktives Protein (CRP),
- eine braune Serum-Gel-Monovette (4,9 ml) für **25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D)**, Cancer-Antigen 15-3 (CA 15-3) und β -humanes Choriongonadotropin (β -HCG) sowie
- zwei rote EDTA-Monovetten (4,9 ml) für immunologische Untersuchungen im Forschungslabor der Kinderklinik.

Präoperativ wurden den Patientinnen zudem, wenn notwendig, noch eine grüne Citrat-Monovette (2,9 ml) für die Gerinnung und zwei rote EDTA-Monovetten (4,9 ml) für die Blutgruppenbestimmung mit entnommen.

Insgesamt wurde der 25(OH)D-Serumwert bei jeder Patientin fünfmal bestimmt: Einmal bei der Basismessung vor dem Beginn einer pharmakologischen oder operativen Therapie und viermal im Verlauf des Studienjahres unter onkologischer Therapie.

Die Auswertung der Vitamin-D-Serumparameter erfolgte im Zentrallabor der Universitätsklinik des Saarlandes in Homburg mittels LIAISON[®] 25-OH-Vitamin-D TOTAL Assay (REF 310600) der Firma DiaSorin [82]. Dabei handelt es sich um einen direkten, kompetitiven Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA), der die Quantität des 25-OH-Vitamin-D im Serum ermittelt [82]. Dies geschieht durch zwei 10-minütige Inkubationsphasen: In der ersten Phase findet dabei die Loslösung des Vitamin D vom Bindeprotein und die Anbindung an einen spezifischen Antikörper statt [82]. Anschließend wird der Tracer hinzugegeben und nach der zweiten Inkubationsphase wird das ungebundene Material durch Spülung entfernt [82]. Nach Hinzufügen bestimmter Reagenzien findet eine Blitz-Chemilumineszenzreaktion statt und die dabei entstandenen Lichtsignale können gemessen werden und verhalten sich umgekehrt proportional zur 25-OH-Vitamin-D-Konzentration [82]. Das Zentrallabor legte unter Verwendung dieser Methode die vom Hersteller DiaSorin empfohlenen Grenzwerte von 30–100 ng/ml als Normbereich fest [82].

Beim Befunden der Blutwerte wurde auf den 25(OH)D-Serumspiegel geachtet. Lag der 25(OH)D-Serumspiegel bei der Basismessung unter dem empfohlenen Grenzwert von 30 ng/ml, wurde den Patientinnen im Rahmen der Studie das Vitamin-D-Präparat Dekristol 20.000 I.E. einmal wöchentlich verordnet. Abhängig vom 25(OH)D-Serumwert wurde in manchen Fällen die bereits bestehende Vitamin-D-Substitution beibehalten. Bei jeder Messung wurde der 25(OH)D-Serumspiegel erneut betrachtet und die Substitution entsprechend angepasst. Bei erneutem Mangel trotz Substitution wurde die Dosierung auf zweimal bis maximal dreimal Dekristol 20.000 I.E. wöchentlich gesteigert. Für die Auswertung im Ergebnisteil wird, sofern notwendig, zwischen Patientinnen mit und ohne Substitution unterschieden.

3.4.3. Fragebögen

3.4.3.1. Anamnese-Fragebogen

Bei der Basismessung wurde von jeder Patientin eine ausführliche Anamnese erhoben. Eingegangen wurde dabei unter anderem auf die bisherige Krankengeschichte (Operationen, Knochenbrüche, chronische Erkrankungen, Medikamente **inklusive Nahrungsergänzungsmittel, darunter Vitamin D**) und mögliche Risikofaktoren für Brustkrebs wie genetische Dis-

position, letzte Regelblutung, Gewicht sowie das Konsumieren von Nikotin, Alkohol oder anderen Drogen. Einen großen Teil der Anamnese umfasste auch das Erfragen der Stellung zu und des Ausmaßes von Bewegung und Sport im Alltag (Wichtigkeit, Aktivitätsniveau, Sportgruppe, Häufigkeit, welcher Sport). Auch der Schulabschluss, der Beruf und das soziale Umfeld (wie Familie, Freunde, Bekannte) wurden mit den Patientinnen erhoben. Ferner wurden die histopathologischen Parameter wie z.B. der TNM-Status, das Grading und die Ergebnisse der immunhistochemischen Bestimmung des Östrogenrezeptor- (ER), des Progesteronrezeptor- (PR), des HER2/neu-Status und des Ki-67-Index sowie der Behandlungsverlauf dokumentiert.

3.4.3.2. Vitamin-D-Fragebogen

Innerhalb der BeGyn-I-Studie wurden die Patientinnen einmalig dazu angehalten, einen Fragebogen (siehe **Anhang Abschnitt 7.1.**) auszufüllen, in dem sie retrospektiv zu ihrem Verhalten im Umgang mit Sonnenlicht und zum Verzehr Vitamin-D-haltiger Lebensmittel befragt wurden [185]. Insbesondere wurden die Patientinnen befragt, ob ihnen der Zusammenhang zwischen Sonnenlicht und Vitamin D bzw. zwischen Sonnenlicht und Hautkrebs zum Zeitpunkt der Befragung bekannt war und ob sie sich aufgrund dieses Wissens vermehrt oder vermindert in der Sonne aufgehalten haben. Außerdem sollten sie nach eigener Einschätzung ihren Hauttyp beschreiben und sich dabei zwischen den beiden Auswahlmöglichkeiten **Hauttyp I/II** (helle Hautfarbe, hellrotes oder blondes Haar, blaue oder grüne Augen) oder **Hauttyp III** (mittlere Hautfarbe, dunkle Haare, braune Augen) entscheiden.

Darüber hinaus sollten die Patientinnen je nach Jahreszeit angeben, wie viele Minuten sie sich in der Sonne aufhalten, an wie vielen Tagen pro Woche sie Sonnenschutzmittel verwenden oder lange Kleidung tragen und an wie vielen Tagen pro Woche sie es vermeiden, sich in den Mittagsstunden (von 12 bis 16 Uhr) draußen aufzuhalten. Hierbei orientierte sich der Fragebogen an den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE), wie viele Minuten sich eine Person täglich je nach Hauttyp und Jahreszeit (April bis September) in der direkten Sonne aufhalten sollte, um die Vitamin-D-Speicher ausreichend zu füllen [21]. Ausgenommen sind die Monate Oktober bis März, in denen die Sonnenbestrahlung in Deutschland laut DGE nicht ausreichend ist, um eine angemessene Vitamin-D-Bildung zu gewährleisten [21]. Patientinnen, die es vermeiden, sich in den Mittagsstunden in der Sonne aufzuhalten, sollten laut DGE die empfohlene Aufenthaltsdauer verdoppeln. Diese DGE-Empfehlungen sind in **Abbildung 3** veranschaulicht.

Im Anschluss sollten die Patientinnen angeben, wie oft sie pro Woche/Monat die folgenden Vitamin-D-haltigen Lebensmittel verzehrten: Hering, Forelle, Lachs, Makrele, Thunfisch, Eier, Margarine, Sahne, Gouda, Butter, Quark, Joghurt, Pfifferlinge, Champignons, Steinpilze, Rinder-/Kalbsleber, Lebertran, Wein und Sekt (siehe **Tabelle 3**).

3.4.3.3. Weitere Fragebögen

Die im Folgenden vorgestellten fünf Fragebögen wurden sowohl bei der Basismessung als auch bei den vier Follow-Up-Messungen jeweils in einem Abstand von 13 Wochen ausgefüllt (siehe **Abbildung 5**). Sie zielten darauf ab, die Lebensqualität in Bezug auf die Gefühlswelt der Patientinnen und die Nebenwirkungen durch die Therapie erfassen und beurteilen zu können [184]. Sie spielen für die Auswertungen dieser Arbeit keine Rolle und werden nur vollständigheitshalber erwähnt.

EORTC QLQ-C30- und EORTC QLQ-BR23-Fragebogen

Die European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) publizierte im Jahre 1993 einen Fragebogen unter dem Namen EORTC QLQ-C30 (EORTC Core Quality of Life Questionnaire) mit 30 Fragen. Dieser validierte Fragebogen dient zur Beurteilung der Lebensqualität onkologischer Patienten [54,148,160].

Um die Patienten krankheitsspezifisch zu betrachten, entwickelte die EORTC weitere validierte Fragebögen, u.a. auch den in der BeGyn-Studie verwendeten EORTC QLQ-BR23 (BR = Breast) für Patienten mit Mammakarzinom, der 23 Fragen umfasst und im Jahre 1996 publiziert wurde [13,54,160].

HADS-D-Fragebogen

Die deutsche Version des Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) erfasst die Ängstlichkeit und Depressivität von Patienten mit primär körperlichen Erkrankungen. Es handelt sich um einen validierten Selbstbeurteilungsfragebogen aus dem Jahre 1983. Insgesamt besteht er aus 14 Fragen (je 7 für jeden Bereich), bei denen für Ängstlichkeit und Depressivität jeweils 21 Punkte erreicht werden können. Die erreichte Punktzahl kann ein Hinweis auf Angst (≥ 11 Punkte) oder auf eine Depression (≥ 11 Punkte) sein [189].

Common-Toxicity-Criteria-Fragebogen

Die vom National Cancer Institute entwickelten „Common Toxicity Criteria“ (zu Deutsch: „Allgemeine Toxizitätskriterien“) dienen der Erfassung und Bewertung von Nebenwirkungen, die durch eine antineoplastische Therapie auftreten können [120].

In diesem Zusammenhang wurde im Rahmen der durchgeführten Untersuchungen ebenfalls der Karnofsky-Index (0–100 %) sowie der ECOG-Score (0–5) der „Eastern Cooperative Oncology Group“ ermittelt, mit denen eine Aussage über das allgemeine Wohlbefinden und über den Grad der Einschränkung bei alltäglichen Aktivitäten getroffen werden kann [33,171].

Gesundheitsfragebogen

Neben einigen allgemeinen Fragen (u.a. zu Beruf, Gewicht, Geburtstag, Körpergröße, einer Mitgliedschaft im Sportverein oder einer Sportgruppe und der eigenen Einstellung zum Sport) enthält der Gesundheitsfragebogen vor allem die Skalen zur psychischen Gesundheit (SPG), die 1996 von Tönnies et al. entwickelt wurden [166].

Der Test besteht aus insgesamt 76 Items, denen sieben faktorenanalytisch gestützte Skalen zugrunde liegen. Fünf dieser Skalen repräsentieren die Säulen Autonomie, Willensstärke, Lebensbejahung, Selbstreflexion und Sinnfindung und sind dem geistig-seelischen Wohlbefinden zugeordnet. Die beiden anderen Skalen beziehen sich auf Natürlichkeit und soziale Integration und werden dem sozialen Wohlbefinden zugeordnet [166]. Allgemein dient der Test der Kontrolle therapeutischer Intervention bei Menschen mit psychischen und psychosomatischen Beeinträchtigungen [166].

3.4.4. Tagebuch und Fitnesstracker

Ziel des Tagebuchs war es, die tägliche Bewegung und körperliche Aktivität jeder einzelnen Patientin möglichst genau zu dokumentieren. Einerseits wurden die gemessenen Daten des Fitnesstrackers (FitBit-Charge-3-Sportuhr) von einer Handy-App in das Tagebuch übertragen, um eine möglichst objektive Messung der täglichen Aktivität zu erhalten. Andererseits wurde ergänzend nach der subjektiven Einschätzung der Patientin gefragt [184]. Durch den Fitnesstracker wurden die täglich zurückgelegten Schritte, die tägliche Ruheherzfrequenz sowie der tägliche Kalorienverbrauch gemessen und dann im Tagebuch dokumentiert. Beim Absolvieren eines Trainings wurden die Patientinnen dazu angehalten, die Trainingsfunktion auf ihren Fitnesstrackern zu aktivieren und nach dem Training wieder zu beenden. Anhand der Trainingsfunktion wurden die Trainingszeiten gestoppt sowie die verbrauchten Kalorien, die maximale Herzfrequenz und die Ruheherzfrequenz ermittelt. Je nach ausgeübter Sportart wurde auch die zurückgelegte Strecke angegeben. Diese Daten wurden ebenfalls im Tagebuch dokumentiert. Außerdem wurde auch nach der subjektiven Einschätzung gefragt, an wie vielen Tagen und wie lange die Patientin jeweils spazieren oder Fahrrad fahren war. Auch weitere körperliche Aktivitäten, die man nicht mit dem Fitnesstracker messen konnte, wie Garten-, Pflege-, Hausarbeit und Treppensteigen, wurden genauer erfragt. Ebenfalls im Tagebuch wöchentlich dokumentiert wurden das Körpergewicht der Patientin, das wöchentliche Befinden auf einem Disstress-Thermometer von 1 (gut) bis 10 (schlecht) sowie die Ergebnisse eines mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogens (MDBF), bestehend aus 12 Fragen, die darauf abzielten, die wöchentliche Stimmung, Wachsamkeit und innere Ruhe der Patientin noch genauer zu erfragen [158]. Dieser Fragebogen wurde auch eingesetzt, um in einem Abstand von 4 Wochen die Stimmung der Patientin im Zusammenhang mit Sport genauer zu untersuchen. Außerdem wurde alle 4 Wochen ein ausführlicheres Disstress-Thermometer mit 39 Ja-Nein-

Fragen abgefragt, um herauszufinden, inwiefern die Patientin unter psychosozialen Stress steht und ob damit praktische, soziale, emotionale, spirituell-religiöse oder körperliche Probleme einhergehen [141].

3.4.5. Körperanalysewaage und Calipometrie

Mittels bioelektrischer Impedanzanalyse durch eine Segment-Körperanalysewaage war es möglich, bei der Basismessung eine erste Einschätzung über die Körperzusammensetzung der Patientinnen im Hinblick auf Fett- und Muskelmasse zu erhalten sowie im Verlauf der Sportstudie die Entwicklung der Körperzusammensetzung zu kontrollieren. Das verwendete Produkt stammt von der Firma Tanita. Der Modellname lautet BC-601 [161] (siehe **Abbildung 6** links). Bei jeder der fünf Messungen sollten die Patientinnen nüchtern erscheinen. Nur das Trinken von etwas Wasser war erlaubt. Die Patientinnen stellten sich mit leichter Sportbekleidung aufrecht und barfuß auf die Fußelektroden der Waage und umschlossen mit den Händen die beiden Handelektroden (siehe **Abbildung 6** rechts). Dabei wurde darauf geachtet, dass die Patientin die Arme gestreckt hielt und ihre Ellenbogen nicht den Körper berührten.



Abbildung 6: *Abbildung der Körperanalysewaage Tanita BC-601 und schematische Darstellung der Position und Haltung einer Person auf der Waage [157,161,163]*

Anhand eines Maßbandes wurde die genaue Körpergröße der Patientinnen bestimmt. Nach Eingabe von Geschlecht, Alter, Körpergröße und Aktivitätslevel in das Waagendisplay wurden folgende Daten abgelesen und notiert: Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), Körperfettanteil, Muskelmasse, Knochenmasse, Viszeralfett, Grundumsatz, Stoffwechselalter sowie Gesamtkörperwasseranteil (siehe **Abbildung 7**). Des Weiteren lieferte die Waage detaillierte Informationen über den Anteil an Körperfett und Muskelmasse in den fünf folgenden Segmenten: rechter und linker Arm, rechtes und linkes Bein sowie Rumpf.

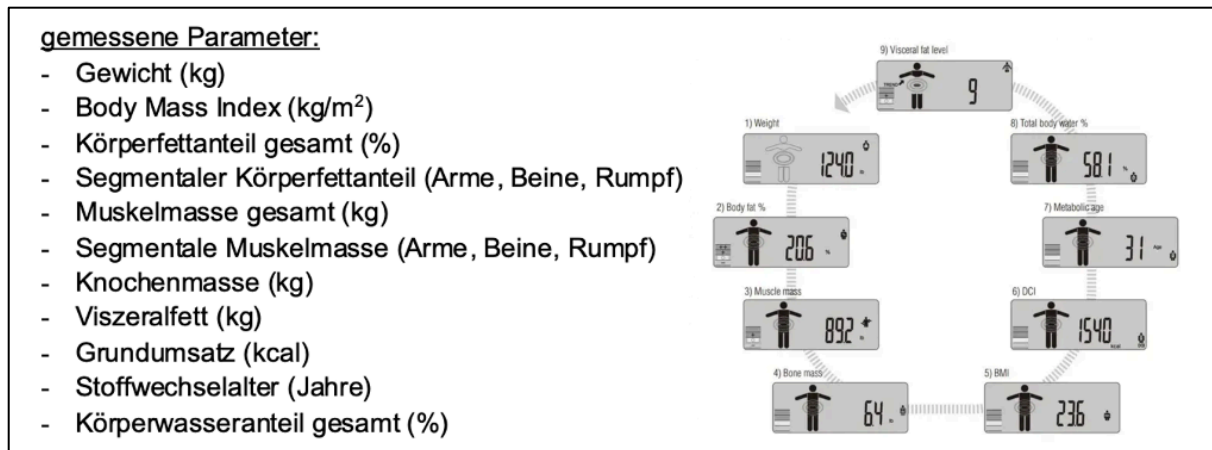


Abbildung 7: Gemessene Parameter durch die Körperanalysewaage Tanita BC-601 [110]

Die **Calipometrie** ist eine Untersuchungsmethode zur Messung des Körperfetts, bei der mittels einer Messlehre an definierten Körperregionen, in unserem Fall an Oberarm, Hüfte und Oberschenkel, die Dicke der Hautfalten gemessen wird. Dies erlaubt eine standardisierte Erfassung des Körperfett-Status [25,26,88,96].

3.4.6. Laufband und Spiroergometrie

Zur Ermittlung der körperlichen Leistungsfähigkeit der Patientinnen wurde das Verfahren der Spiroergometrie verwendet. Als Ergometer diente dabei ein Laufband. Zusätzlich wurde den Patientinnen ein Herzfrequenzsensor in Form eines Brustgurtes angelegt, um die Herzfrequenz während der einzelnen Belastungsintervalle messen zu können. Begonnen wurde in den meisten Fällen mit einer Einstiegsbelastung von 4 km/h und einer Steigung von 1 %. Nach einer Stufenlänge von 2 Minuten wurde im Optimalfall die Geschwindigkeit um jeweils 0,5 km/h erhöht. Bei zu großer Anstrengung wurde die Geschwindigkeit beibehalten und stattdessen die Steigung um 1 % erhöht.

Für die dazugehörige Leistungsdiagnostik wurde ein Spiroergometer aeroman professional von dem Hersteller aerolution verwendet [1]. Am Ende jeder Stufe atmeten die Patientinnen für 30 Sekunden durch ein Mundstück ein und aus. Gemessen wurden die Sauerstoffaufnahme (VO₂), die Kohlenstoffdioxidabgabe (VCO₂), der Respiratorische Quotient (RQ), die Atemfrequenz (AF) und das Atemminutenvolumen (VE) in den einzelnen Belastungsintervallen. Die analysierten Atemgase zeigten, bei welcher Trainingsintensität der Körper in welchem Verhältnis Kohlenhydrate und Fette verbrennt und wie hoch der Energiebedarf war. Durch das aerolution-Programm am Computer wurden vier verschiedene Trainingsbereiche ermittelt: Regeneration, Grundlagen-, Aufbau- und Wettkamptraining. Der Energiestoffwechsel und die Trainingsbereiche wurden in einem Diagramm zusammengefasst und veranschaulicht und darauf basierend wurde jeder Patientin eine Empfehlung für die Intensität ihrer körperlichen Aktivität gegeben.

3.5. Klinische Endpunkte

Ziel der BeGyn-Studie ist es, die Auswirkungen von sportlicher Aktivität bei nicht-metastasierten Brustkrebspatientinnen im ersten Jahr der antineoplastischen Therapie nach Diagnosestellung auf verschiedenste Parameter genauer zu untersuchen. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich vordergründig mit dem Serumparameter 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D). Ziel dieser Arbeit ist es, den Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D-Serumspiegel der Patientinnen und der Brustkrebserkrankung sowie den Verlauf des 25(OH)D-Serumspiegels im Verlauf eines Jahres genauer zu untersuchen, um einen Beitrag zum jetzigen Forschungsstand zu leisten.

Daneben wurden auch Daten zur kardiopulmonalen Fitness, zur Körperzusammensetzung, weitere Blutparameter und psychologische Parameter erhoben. Demzufolge kann die Studie auch als Grundlage für die Erarbeitung individueller Sportempfehlungen für Brustkrebspatientinnen dienen, um deren Lebensqualität und Prognose zu verbessern. Außerdem kann die Studie dabei helfen, das Verständnis über den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und somatischen sowie psychischen Variablen zu verbessern. Letztere Aspekte spielen in der vorliegenden Arbeit eine untergeordnete Rolle.

3.6. Statistische Auswertung

Alle Ergebnisse wurden schriftlich festgehalten und in eine Excel-Tabelle eingetragen. Alle Daten wurden vor den Berechnungen auf Vollständigkeit, systematische Fehler und Plausibilität überprüft. Die statistischen Analysen wurden mit der Statistiksoftware IBM® SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics, Version 27.0 (International Business Machines Corporation, Armonk, New York, USA) durchgeführt. Auch die Graphiken wurden mit der genannten Statistiksoftware erstellt und zum Teil mit Microsoft® PowerPoint, Version 16.8 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) modifiziert.

Qualitative Parameter werden als absolute und prozentuale Häufigkeiten angegeben. Unter Zuhilfenahme des Kolmogorov-Smirnov- oder des Shapiro-Wilk-Tests erfolgte die Prüfung auf Normalverteilung. Quantitative Parameter werden bei Normalverteilung als Mittelwert mit Standardabweichung oder bei Nicht-Normalverteilung als Median mit Minimum und Maximum angegeben.

Zur statistischen Testung quantitativer, normalverteilter Variablen wurde der t-Test für zwei unverbundene Gruppen angewandt. Bei quantitativen, nicht-normalverteilten Variablen kamen nichtparametrische Tests wie der Mann-Whitney-U-Test (Vergleich zweier unverbundener Gruppen) oder der Kruskal-Wallis-Test (Vergleich von mehr als zwei unverbundenen Gruppen) zum Einsatz. Bei qualitativen Variablen wurde zum Vergleich von unverbundenen Gruppen je

3. Methoden im Rahmen der BeGyn-I-Studie

nach Fallzahl und Erwartungswert der Chi-Quadrat-Test oder der Fisher-Exakt-Test herangezogen. Die Korrelationsanalysen wurden einheitlich mittels Spearman-Korrelation berechnet.

Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt. Im Folgenden werden die verschiedenen Signifikanzgrenzen aufgelistet:

- $p < 0,001$ → hoch signifikant **
- $p = 0,001 - < 0,05$ → signifikant *
- $p = 0,05 - 0,1$ → Tendenz vorhanden (*)
- $p > 0,1$ → nicht signifikant

Die Korrelationen wurden nach Cohen (1988) wie folgt interpretiert [32]:

- $|r| = 0,1 - 0,3$ → geringe/schwache Korrelation
- $|r| = 0,3 - 0,5$ → mittlere/moderate Korrelation
- $|r| = 0,5 - 1$ → große/starke Korrelation

4. Ergebnisse

4.1. Charakteristika des Studienkollektivs

4.1.1. Anzahl der Patientinnen und Drop-Outs

Insgesamt 110 Probandinnen haben an der BeGyn-I-Studie teilgenommen, wovon insgesamt 91 Probandinnen die Studie beendeten.

Als „Drop-Out“ werden jene Probandinnen bezeichnet, die die Studie aus diversen Gründen vorzeitig abgebrochen und somit nicht alle 5 Messungen beendet haben. Im Flussdiagramm in **Abbildung 8** wird ersichtlich, dass insgesamt 19 Probandinnen als Drop-Out gewertet wurden. Das ergibt für die BeGyn-I-Studie eine Drop-Out-Rate von 17,3 %. Die bei den Drop-Outs erhobenen Werte wurden nach dem Intention-to-treat-Prinzip in die Auswertung miteingeschlossen, um Attrition-Bias zu vermeiden.

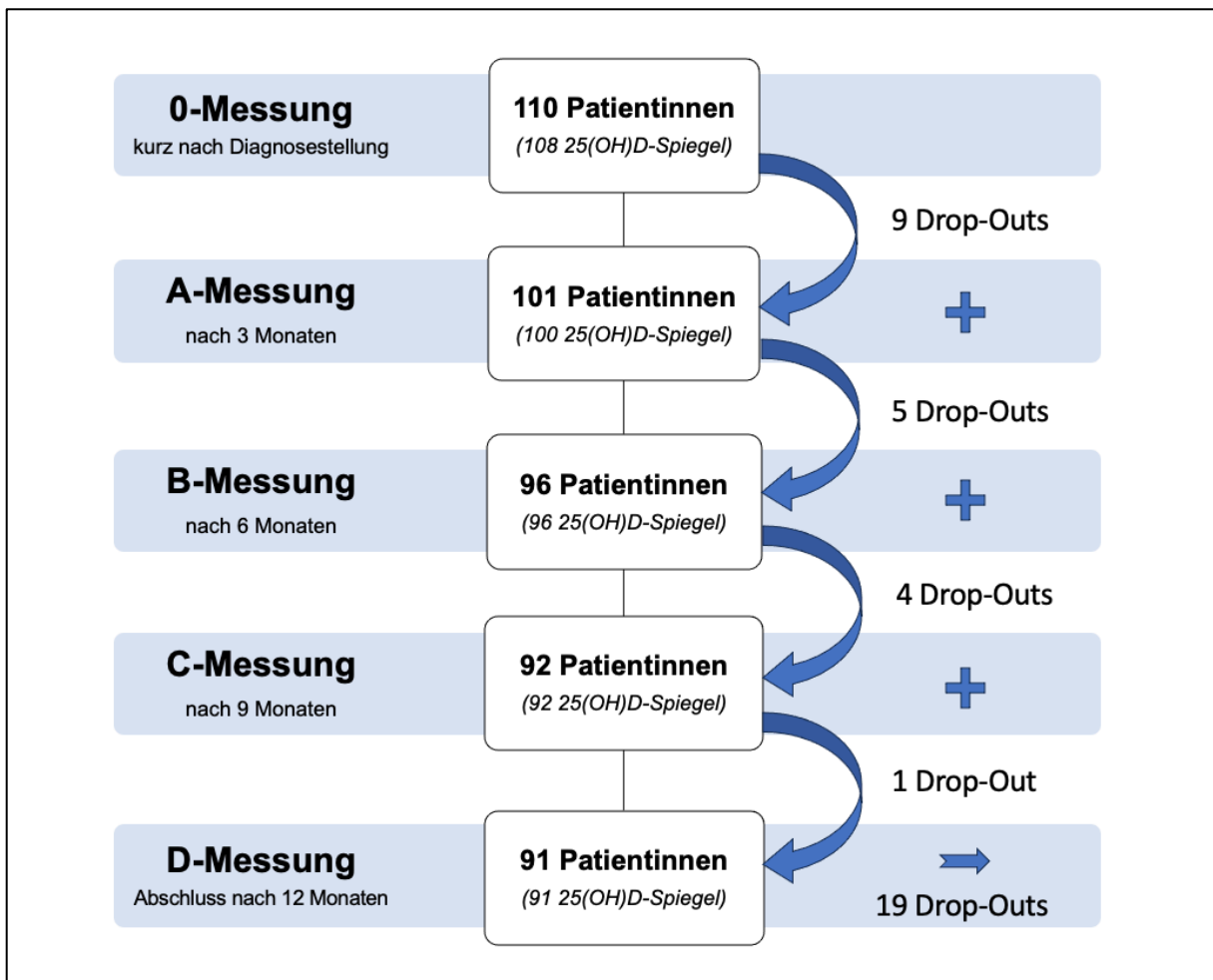


Abbildung 8: Anzahl der Patientinnen, der gemessenen 25(OH)D-Serumspiegel und der Drop-Outs zu den fünf Messzeitpunkten

4. Ergebnisse

Bei der 0-Messung konnten zwei Blutproben und bei der A-Messung konnte eine Blutprobe aus organisationstechnischen Gründen nicht ausgewertet werden. Es ist also in den folgenden Auswertungen auf die geringe Diskrepanz zwischen der Anzahl der Patientinnen und der Anzahl der gemessenen 25(OH)D-Serumspiegel hinzuweisen.

4.1.2. Alter

Das mittlere Alter der Patientinnen lag bei der Basismessung bei 54,2 ($\pm 11,9$) Jahren. Die jüngste Patientin war 26 Jahre und die älteste Patientin 81 Jahre alt. Bei der Abschlussmessung nach einem Jahr veränderte sich der Mittelwert des Alters nur unwesentlich und lag bei 54,5 ($\pm 11,9$) Jahren. Die jüngste Patientin war bei der Abschlussmessung 27 Jahre und die älteste Patientin 79 Jahre alt. **Abbildung 9** stellt die Altersverteilung zum Zeitpunkt der 0-Messung und zum Zeitpunkt der D-Messung dar.

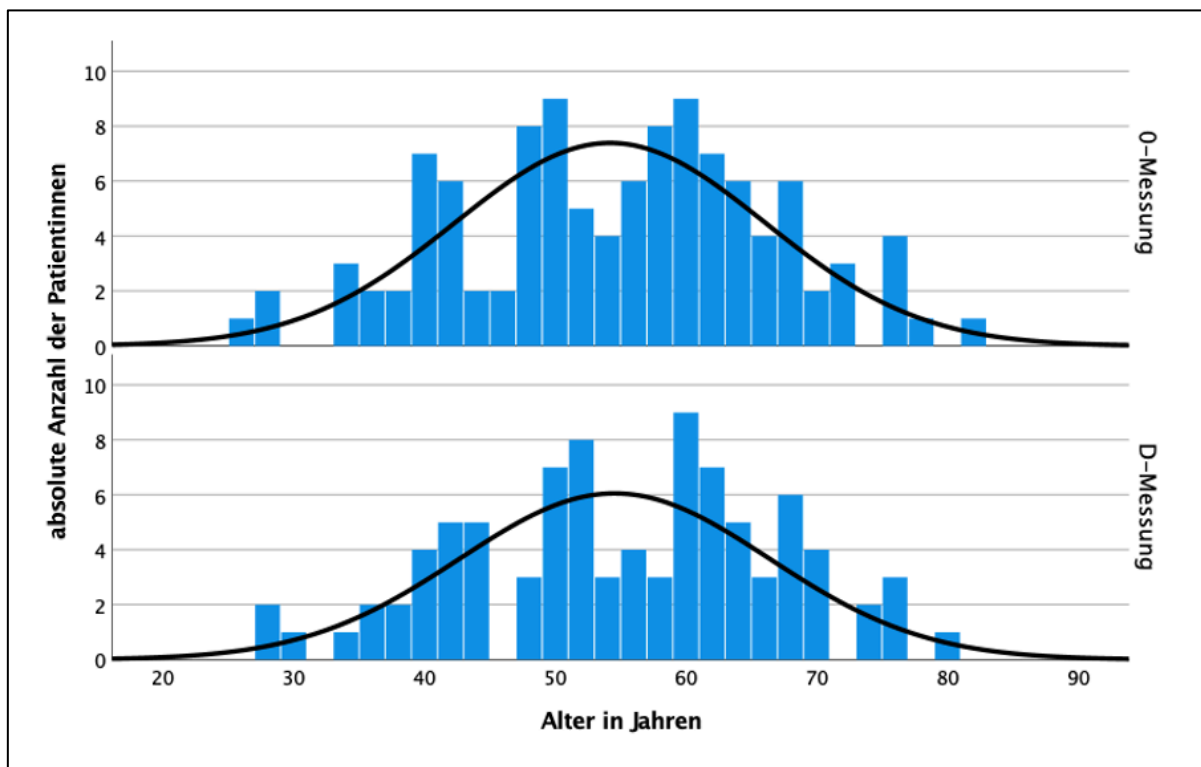


Abbildung 9: Altersverteilung zum Diagnosezeitpunkt (0-Messung, $n = 110$) und beim Abschluss der Studie (D-Messung, $n = 91$)

Die Korrelation zwischen dem 25(OH)D-Serumspiegel der 0-Messung (inklusive Substitution, $n = 108$) und dem Alter zum Zeitpunkt der 0-Messung ergab keinen signifikanten Zusammenhang ($r = 0,033$, $p = 0,734$). Schloss man zum Zeitpunkt der 0-Messung nur Patientinnen ohne Substitution in die Berechnungen ein ($n = 90$), blieb das Ergebnis nicht signifikant ($r = 0,038$, $p = 0,722$).

4.1.3. Menopause

Insgesamt befanden sich zum Zeitpunkt der Basismessung 31 Patientinnen in der Prämenopause. 2 Patientinnen waren in der Peri- und 77 Patientinnen in der Postmenopause.

Tabelle 6 stellt die Anzahl der Patientinnen, Median, Minimum und Maximum der 25(OH)D-Serumspiegel sowie den prozentualen Anteil des Vitamin-D-Mangels von prä- und postmenopausalen Patientinnen (ohne Substitution / mit Substitution / gesamt) zum Zeitpunkt der Basismessung gegenüber. Mittels Mann-Whitney-U-Test wurde überprüft, ob zwischen den beiden Gruppen bezüglich der 25(OH)D-Serumspiegel ein signifikanter Unterschied besteht. Die beiden perimenopausalen Patientinnen wurden in die Gruppe der Postmenopause eingeschlossen.

Tabelle 6: Prä-/Postmenopause und 25(OH)D-Serumspiegel (Median (Min – Max)) zum Zeitpunkt der Basismessung

Prä-/Postmenopause	Anzahl	25(OH)D-Serumspiegel (ng/ml)	Vitamin-D-Mangel	Mann-Whitney-U-Test
Patientinnen <u>ohne</u> Substitution				
Prämenopause	26	19,0 (9,8 – 53,2)	80,8 % von 26	p = 0,208
Postmenopause	64	23,85 (4,8 – 50,2)	71,9 % von 64	
Patientinnen <u>mit</u> Substitution				
Prämenopause	5	29,4 (15,7 – 62,7)	60,0 % von 5	p = 0,387 ¹⁾
Postmenopause	13	42,5 (23,1 – 64,7)	30,8 % von 13	
gesamt				
Prämenopause	31	19,4 (9,8 – 62,7)	77,4 % von 31	p = 0,125
Postmenopause	77	25,2 (4,8 – 64,7)	64,9 % von 77	

¹⁾ Geringe Aussagekraft aufgrund der geringen Gruppengröße (n = 5).

Deskriptiv konnte gezeigt werden, dass sowohl der mediane 25(OH)D-Serumspiegel niedriger als auch der prozentuale Anteil des Vitamin-D-Mangels bei prämenopausalen Frauen größer war im Vergleich zu den postmenopausalen Frauen. Dieser Unterschied erreichte jedoch, unabhängig davon, ob die Patientinnen Vitamin D substituierten oder nicht, keine statistische Signifikanz (jeweils $p \geq 0,05$).

4.1.4. Krebsvorgeschichte, Karnofsky-Status, Tumorstadien, Tumorbiologie und Tumorentität

Insgesamt 5 der 110 Patientinnen (4,5 %) litten an bilateralem Brustkrebs. Während es sich bei 94 Patientinnen (85,5 %) um ihre erste maligne Erkrankung handelte, hatten 16 Patientinnen (14,5 %) ein Rezidiv oder ein Zweitkarzinom. Die Patientinnen befanden sich in einem guten Allgemeinzustand: 102 Patientinnen (92,7 %) wiesen einen Karnofsky-Status von 90 % oder 100 % auf und hatten somit keine oder nur minimale Beeinträchtigungen. 8 Patientinnen (7,3 %) hatten einen Karnofsky-Status von 80 % und konnten definitionsgemäß nur mit Mühe ihre normalen alltäglichen Tätigkeiten ausüben. Der mediane Ki-67-Index lag bei 20 mit einem Minimum von 1 und einem Maximum von 90.

Die absoluten und prozentualen Häufigkeiten der Tumorstadien, der Tumorbiologie und der Tumorentität sowie die jeweils dazugehörigen medianen, minimalen und maximalen 25(OH)D-Serumwerte zum Zeitpunkt der Basismessung sind in den **Tabellen 7, 8** und **9** und dargestellt.

Mit 64,5 % hatte der größte Anteil der Patientinnen ein cT1-Stadium, gefolgt von 28,2 %, bei denen ein cT2-Stadium festgestellt wurde. Die medianen 25(OH)D-Serumspiegel lagen mit 21,5 ng/ml und 24,2 ng/ml unter der empfohlenen Mindestgrenze von 30 ng/ml. 75,5 % der Patientinnen hatten klinisch unauffällige Lymphknoten, während die restlichen 24,5 % einen regionären Lymphknotenbefall aufwiesen. Die medianen 25(OH)D-Serumspiegel unterschieden sich mit 24,7 ng/ml und 22,9 ng/ml unwesentlich voneinander. Da das Vorhandensein von Metastasen ein Ausschlusskriterium darstellte, wiesen 100 % der Patientinnen ein M0-Stadium mit einem medianen 25(OH)D-Serumspiegel von 24,2 ng/ml auf. Dieser mediane 25(OH)D-Serumwert repräsentiert demnach den medianen 25(OH)D-Serumspiegel aller Patientinnen zum Zeitpunkt der Basismessung. Insgesamt 9,1 % der Patientinnen hatten einen gut differenzierten (G1) Tumor, 50,9 % einen mäßig differenzierten (G2) und 39,1 % einen schlecht differenzierten (G3) Tumor. Der mediane 25(OH)D-Serumspiegel zeigte sich bei G1-Tumoren etwas höher (29,7 ng/ml) als bei den G2- (22,2 ng/ml) und G3-Tumoren (25,0 ng/ml) (siehe **Tabelle 7**).

4. Ergebnisse

Tabelle 7: Tumorstadien nach TNM-Klassifikation und 25(OH)D-Serumspiegel (Median (Minimum – Maximum)) zum Zeitpunkt der Basismessung

cT	Patientinnen		25(OH)D-Serumspiegel (ng/ml)
	Anzahl	Anteil	
cT0 ¹⁾	3	2,7 %	31,0 (27,3 – 56,5)
cT1	71	64,5 %	21,5 (4,8 – 64,7)
cT2	31	28,2 %	24,2 (6,2 – 47,5)
cT3	1	0,9 %	29,5
cT4	4	3,6 %	38,2 (11,3 – 53,3)
cN			
cN0	83	75,5 %	24,7 (4,8 – 64,7)
cN+	27	24,5 %	22,9 (6,2 – 56,5)
M			
M0	110	100 %	24,2 (4,8 – 64,7)
Grading			
G1	10	9,1 %	29,7 (12,8 – 46,5)
G2	56	50,9 %	22,2 (4,8 – 64,7)
G3	43	39,1 %	25,0 (9,6 – 62,7)
unbekannt	1	0,9 %	27,3
gesamt	110	100 %	24,2 (4,8 – 64,7)

¹⁾ Drei Patientinnen hatten einen rezidivierenden Tumor in den Lymphknoten ohne Tumormanifestation in der Brust, also cT0.

Mit 43,5 % hatte der größte Anteil der Patientinnen tumorbiologisch ein Luminal-A-Karzinom, während 21,8 % ein Luminal-B-, 24,5 % ein HER2/neu-positives und 10,0 % ein triple-negatives Karzinom aufwies. Von diesen vier Gruppen hatten Patientinnen mit Lumina-B-Karzinom den niedrigsten medianen 25(OH)D-Serumspiegel (18,5 ng/ml), während Patientinnen mit triple-negativem Karzinom einen um 11,2 ng/ml höheren medianen 25(OH)D-Serumspiegel (29,7 ng/ml) aufwies (siehe **Tabelle 8**).

4. Ergebnisse

Tabelle 8: Tumorbiologie und 25(OH)D-Serumspiegel (Median (Minimum – Maximum)) zum Zeitpunkt der Basismessung

Tumorbiologie	Patientinnen		25(OH)D-Serumspiegel (ng/ml)
	Anzahl	Anteil	
Luminal A	48	43,6 %	23,3 (4,8 – 64,7)
Luminal B	24	21,8 %	18,5 (9,6 – 62,7)
HER2/neu positiv	27	24,5 %	24,2 (12,3 – 56,5)
Triple-negativ	11	10,0 %	29,7 (19,9 – 53,9)
gesamt	110	100 %	24,2 (4,8 – 64,7)

82,7 % der Patientinnen hatten ein invasives Karzinom ohne speziellen Typ (Median: 24,2 ng/ml) und 10,9 % ein invasives lobuläres Karzinom (Median: 29,3 ng/ml; siehe **Tabelle 9**). Bei den restlichen sieben Patientinnen (6,3 % der Patientinnen) zeigten sich sehr unterschiedliche Tumorentitäten (z.B. inflammatorisch, muzinös) mit dementsprechend geringer Fallzahl (n = 1 oder n = 2).

Tabelle 9: Tumorentität und 25(OH)D-Serumspiegel (Median (Minimum – Maximum)) zum Zeitpunkt der Basismessung

Tumorentität	Patientinnen		25(OH)D-Serumspiegel (ng/ml)
	Anzahl	Anteil	
NST	91	82,7 %	24,2 (4,8 – 64,7)
invasiv lobulär	12	10,9 %	29,3 (7,0 – 53,2)
inflammatorisch	2	1,8 %	32,3 (11,3 – 53,3)
muzinös	1	0,9 %	15,0
tubulär	2	1,8 %	16,0 ¹⁾
metaplastisch	1	0,9 %	12,3
gemischt (NST, tubulär)	1	0,9 %	46,5
gesamt	110	100 %	24,2 (4,8 – 64,7)

¹⁾ Ein 25(OH)D-Serumwert fehlend.

4. Ergebnisse

Die Spearman-Korrelationsanalyse ergab bei der Korrelation des 25(OH)D-Serumspiegels mit den metrisch- bzw. ordinal-skalierten Variablen pT- und pN-Stadium, Grading und Progesteronrezeptor-Status keinen signifikanten Zusammenhang (jeweils $p \geq 0,05$). Beim Östrogenrezeptor ($r = -0,160$, $p = 0,099(*)$), beim Ki-67-Index ($r = 0,178$, $p = 0,066(*)$) und beim Karnofsky-Index ($r = 0,164$, $p = 0,091(*)$) konnte ein tendenzieller, geringer Zusammenhang festgestellt werden.

Bei den nominal-skalierten Variablen wurde bezüglich des 25(OH)D-Serumspiegels der Kruskal-Wallis-Test angewandt: Tumorentität: zu geringe Gruppengröße; HER2/neu-Status: 0,818; Luminal-A-Einteilung: 0,722; Luminal-B-Einteilung: 0,077(*); Triple-negativ-Status: 0,008*.

In **Tabelle 11** wurde ebenfalls der Zusammenhang zwischen den 25(OH)D-Serumspiegeln der Basismessung und den genannten Prognosefaktoren untersucht. Dazu wurden, in Übereinstimmung mit den Recherchen einer Übersichtsarbeit von 2020 [4], anhand der 25(OH)D-Serumwerte drei verschiedene Untergrenzen definiert (10, 20 und 30 ng/ml). Daraus ergaben sich im Studienkollektiv je nach gesetzter Untergrenze jeweils zwei Gruppen, die miteinander verglichen wurden: 1.1 versus 1.2, 2.1 versus 2.2 und 3.1 versus 3.2. **Tabelle 10** stellt die verschiedenen Gruppen, die Grenzen des 25(OH)D-Serumspiegels und die Anzahl der Probandinnen pro Gruppe dar.

Tabelle 10: Einteilung des Studienkollektivs anhand verschiedener 25(OH)D-Serumgrenzen (10, 20 und 30 ng/ml) und Anzahl der Probandinnen pro Gruppe

Gruppe	25(OH)D-Serumspiegel	n	Gruppe	25(OH)D-Serumspiegel	n
1.1	≤ 10 ng/ml (schwerer Mangel)	5	1.2	> 10 ng/ml	103
2.1	≤ 20 ng/ml (mäßiger Mangel)	43	2.2	> 20 ng/ml	65
3.1	≤ 30 ng/ml (leichter Mangel)	74	3.2	> 30 ng/ml	34

4. Ergebnisse

Tabelle 11: Zusammenhänge zwischen dem 25(OH)D-Serumspiegel (Untergrenze bei 10, 20 und 30 ng/ml) und den Prognosefaktoren zum Zeitpunkt der Basismessung

Prognosefaktoren	25(OH)D-Serumspiegel		
	≤ vs. > 10 ng/ml	≤ vs. > 20 ng/ml	≤ vs. > 30 ng/ml
Alter	p = 0,308 ¹⁾	p = 0,800	p = 0,638
Tumorentität	p = 0,331 ¹⁾	p = 0,515	p = 0,610
pT-Status	p = 0,655 ¹⁾	p = 0,852	p = 0,253
pN-Status	p = 0,804 ¹⁾	p = 0,707	p = 0,754
Grading	p = 0,798 ¹⁾	p = 0,608	p = 0,741
Resektionsrand	p = 0,577 ¹⁾	p = 0,723	p = 0,933
Peritumorale Lymphgefäß-invasion	p = 1,000 ¹⁾	p = 0,364	p = 0,161
Östrogen-Rezeptor-Status	p = 0,330 ¹⁾	p = 0,189	p = 0,997
Progesteron-Rezeptor-Status	p = 0,663 ¹⁾	p = 0,443	p = 0,552
HER2/neu-Status	p = 0,328 ¹⁾	p = 0,500	p = 1,000
Ki-67-Index	p = 0,331 ¹⁾	p = 0,068(*)	p = 0,386
Luminal A	p = 0,651 ¹⁾	p = 1,000	p = 0,678
Luminal B	p = 0,288 ¹⁾	p = 0,030*	p = 0,619
triple-negativ	p = 1,000 ¹⁾	p = 0,047*	p = 0,739

¹⁾ Geringe Aussagekraft aufgrund der geringen Gruppengröße (n = 5).

* signifikant (p = 0,001 – < 0,05)

(*) Tendenz vorhanden (p = 0,05 – 0,1)

Patientinnen mit mäßigem Vitamin-D-Mangel ≤ 20 ng/ml hatten häufiger ein Luminal-B-Karzinom als Patientinnen mit einem 25(OH)D-Serumspiegel > 20 ng/ml (32,6 % versus 13,8 % (siehe **Tabelle 11** und **Abbildung 10**)) mit einem Signifikanzwert von p = 0,030* (vergleiche Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests mit p = 0,077(*)).

Eine weitere Signifikanz (p = 0,047*) konnte ebenfalls beim Vergleich der Gruppen ≤ versus > 20 ng/ml festgestellt werden (vergleiche Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests mit p = 0,008*): Patientinnen mit mäßigem Vitamin-D-Mangel (≤ 20 ng/ml) erkrankten seltener an triple-negativem Brustkrebs als Patientinnen mit einem 25(OH)D-Serumspiegel > 20 ng/ml (2,3 % versus 15,4 % (siehe **Tabelle 11** und **Abbildung 11**)).

4. Ergebnisse

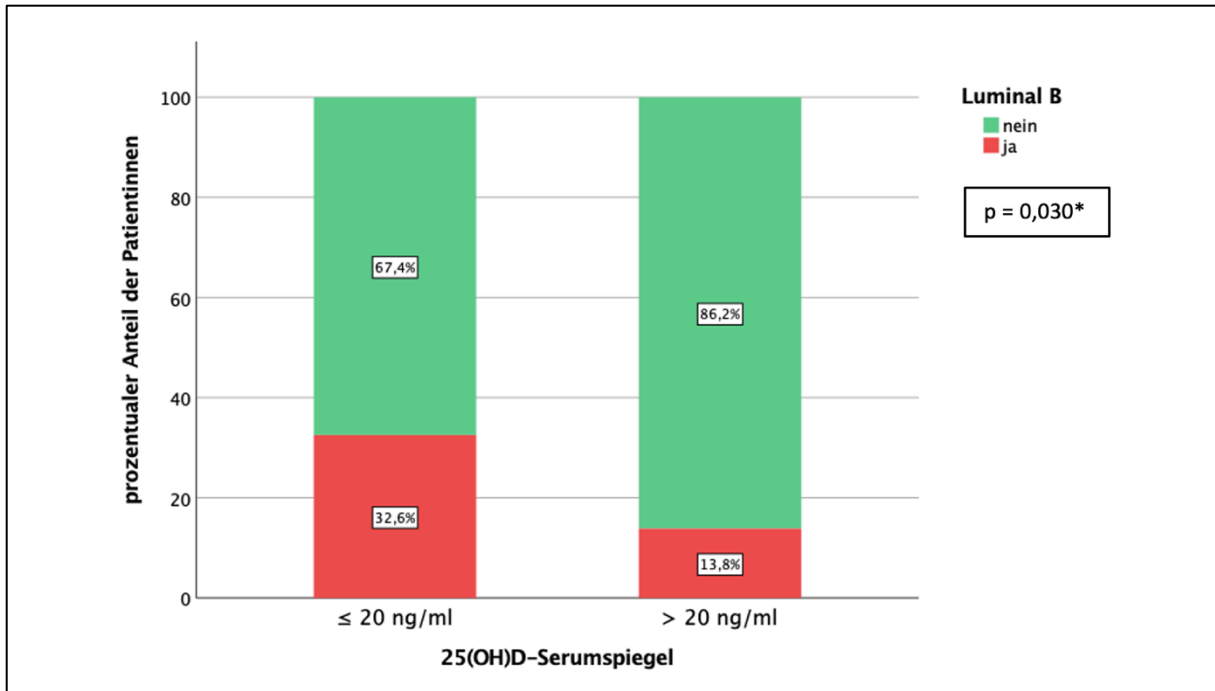


Abbildung 10: Vergleich der 25(OH)D-Serumspiegel zwischen den Gruppen ≤ 20 ng/ml und > 20 ng/ml bezüglich des Luminal-B-Status ($p = 0,030^*$) zum Zeitpunkt der Basis-messung

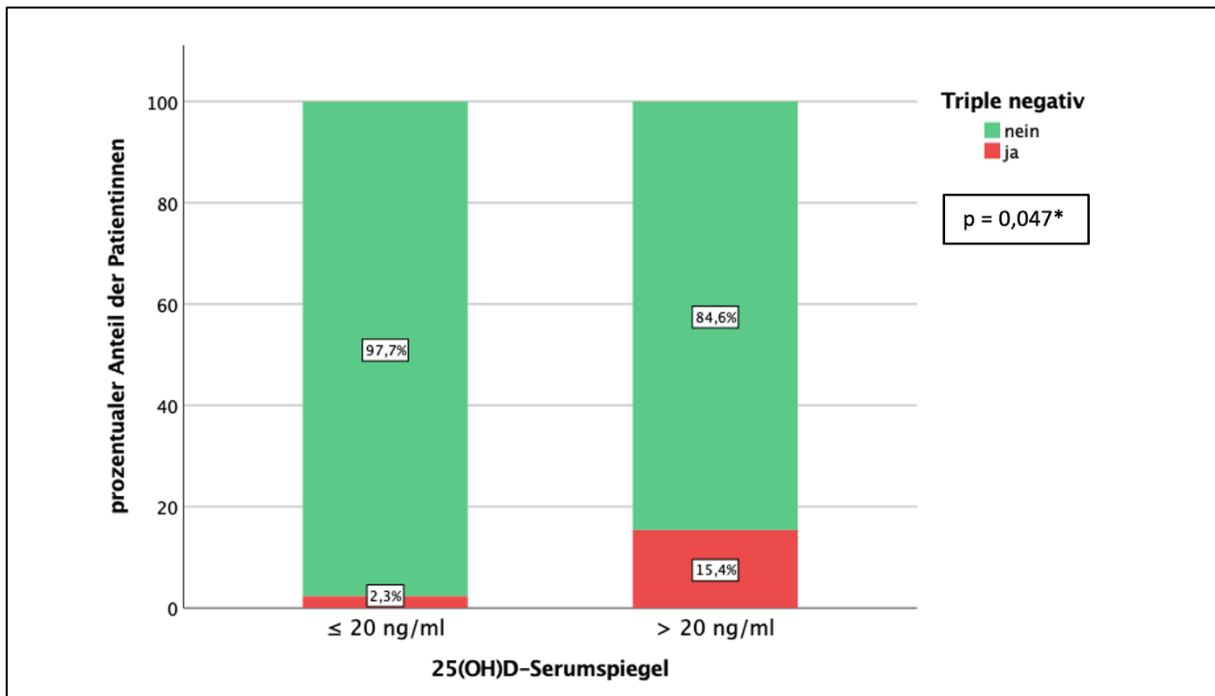


Abbildung 11: Vergleich der 25(OH)D-Serumspiegel zwischen den Gruppen ≤ 20 ng/ml und > 20 ng/ml bezüglich des Triple-negativ-Status ($p = 0,047^*$) zum Zeitpunkt der Basis-messung

4. Ergebnisse

Beim Vergleich des Ki-67-Index in den Gruppen ≤ 20 ng/ml und > 20 ng/ml fand sich ein tendenzieller Unterschied ($p = 0,068^*$). Patientinnen mit einem 25(OH)D-Serumspiegel ≤ 20 ng/ml hatten einen tendenziell niedrigeren Ki-67-Index als Patientinnen mit einem 25(OH)D-Serumspiegel > 20 ng/ml (vergleiche Ergebnisse der Korrelationsanalyse: $r = 0,178$ mit $p = 0,066^*$). Alle anderen prognostischen Faktoren ergaben beim Vergleich der 25(OH)D-Serumspiegel der jeweils zwei Gruppen unabhängig von der gesetzten Untergrenze keinen signifikanten Unterschied (siehe **Tabelle 11**).

4.1.5. Chemotherapie

Von den insgesamt 110 Probandinnen erhielten 64 eine Chemotherapie. In **Abbildung 12** und in den **Tabellen 12** und **13** wird ersichtlich, dass Patientinnen, die keine Chemotherapie erhielten, unabhängig davon, ob sie ein Vitamin-D-Präparat substituierten oder nicht, einen etwas höheren Vitamin-D-Serumspiegel aufwiesen als jene, die sich einer Chemotherapie unterzogen. Patientinnen ohne Chemotherapie hatten bei der 0-Messung einen um 6,0 ng/ml höheren medianen 25(OH)D-Serumspiegel als Patientinnen, die sich im weiteren Studienverlauf einer Chemotherapie unterzogen ($p_0 = 0,281$). Betrachtet man hingegen nur die Patientinnen mit Substitution, wird ersichtlich, dass die Chemotherapie-Gruppe zum Zeitpunkt der Basismessung einen um 11,9 ng/ml höheren 25(OH)D-Serumspiegel aufwies als die Nicht-Chemotherapie-Gruppe ($p = 1,0$) und dies trotz annähernd gleicher wöchentlicher Dosierung (Mittelwerte 15.000 I.E. versus 15.800 I.E. ($p = 0,662$; (siehe **Tabelle 14** und **Abbildung 13**)).

Der Zeitraum der Chemotherapie erstreckte sich bei nahezu allen Chemotherapiepatientinnen über die A- und/oder B-Messung. Zum Zeitpunkt der A-Messung hatten von der Chemotherapie-Gruppe ($n = 64$) 2 Patientinnen ihre Chemotherapie beendet, 60 Patientinnen befanden sich noch unter laufender Chemotherapie und 2 Patientinnen verließen die Studie vorzeitig. Hier betrug die Differenz des medianen 25(OH)D-Serumspiegels 5,4 ng/ml zugunsten der Nicht-Chemotherapie-Gruppe ($p_A = 0,104$). Vergleicht man die 25(OH)D-Serumspiegel der 60 Patientinnen, die sich noch unter laufender Chemotherapie befanden, mit jenen, die zu diesem Messzeitpunkt keine Chemotherapie ($n = 41$) hatten, ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,216$). Betrachtet man nur die Patientinnen ohne Substitution ($p = 0,770$) oder nur die Patientinnen mit Substitution ($p = 0,165$) ergab sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang.

Zum Zeitpunkt der B-Messung hatten 39 Patientinnen ihre Chemotherapie beendet, 18 Patientinnen hatten ihre Chemotherapie noch nicht beendet und 5 weitere Patientinnen verließen die Studie vorzeitig. Die Differenz des medianen 25(OH)D-Serumspiegels verringerte sich bei der B-Messung auf 2,2 ng/ml, immer noch zugunsten der Nicht-Chemotherapie-Gruppe ($p_B = 0,373$). Es zeigt sich also eine stetige Annäherung der medianen 25(OH)D-Serumspiegel der beiden Gruppen. Vergleicht man die 25(OH)D-Serumwerte der 18 Patientinnen, die sich

4. Ergebnisse

bei der B-Messung noch unter laufender Chemotherapie befanden, mit jenen, die zu diesem Messzeitpunkt keine Chemotherapie ($n = 78$) hatten, ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,888$). Betrachtet man nur die Patientinnen mit Substitution ($p = 0,822$) ergab sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang. Für die Berechnungen der Patientinnen ohne Substitution waren die Gruppengrößen zum Zeitpunkt der B-Messung zu klein, um einen aussagekräftigen Vergleich durchführen zu können.

Die C-Messung war der Zeitpunkt, bei dem alle 53 Probandinnen ihre Chemotherapie beendet hatten (insgesamt 11 Drop Outs in der Chemotherapie-Gruppe). Hier kam es zu einem Peak des medianen Vitamin-D-Serumspiegels in der Chemotherapie-Gruppe von 50,2 ng/ml mit einer Differenz von 3,3 ng/ml zur Nicht-Chemotherapie-Gruppe ($p_C = 0,934$).

Bei der D-Messung hatte die Nicht-Chemotherapie-Gruppe wiederum einen um 2,2 ng/ml höheren 25(OH)D-Serumspiegel als die Chemotherapientinnen ($p_D = 0,808$).

In **Tabelle 13** kommen nur Patientinnen ohne Substitution zur Abbildung. Auch hier zeigte sich bei der Basis- und bei der A-Messung ein Unterschied des medianen 25(OH)D-Serumspiegels zwischen Nicht-Chemotherapie- und Chemotherapie-Gruppe von 5,6 ng/ml ($p_0 = 0,187$) bzw. von 4,3 ng/ml ($p_A = 0,928$). Bei den restlichen Messungen ist die Anzahl an Probandinnen ohne Substitution zu gering, um valide Aussagen treffen zu können (grau unterlegt).

In den **Tabellen 12, 13 und 14** fand zusätzlich in der letzten Spalte mittels Mann-Whitney-U-Test ein allgemeiner Vergleich der 25(OH)D-Serumwerte (alle, ohne Substitution oder nur Substitution) zwischen der Nicht-Chemotherapie- und der Chemotherapie-Gruppe statt, unabhängig davon, ob sich die Chemotherapientinnen zum genannten Zeitpunkt noch der Chemotherapie unterzogen haben oder gegebenenfalls mit der Chemotherapie schon fertig waren. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang.

Es ist hervorzuheben, dass die oben beschriebenen Unterschiede zwischen der Nicht-Chemotherapie-Gruppe und der Chemotherapie-Gruppe rein deskriptiv gezeigt werden konnten und in weiterführenden statistischen Tests – p-Werte wie oben aufgeführt – keine Signifikanz erreichten.

4. Ergebnisse

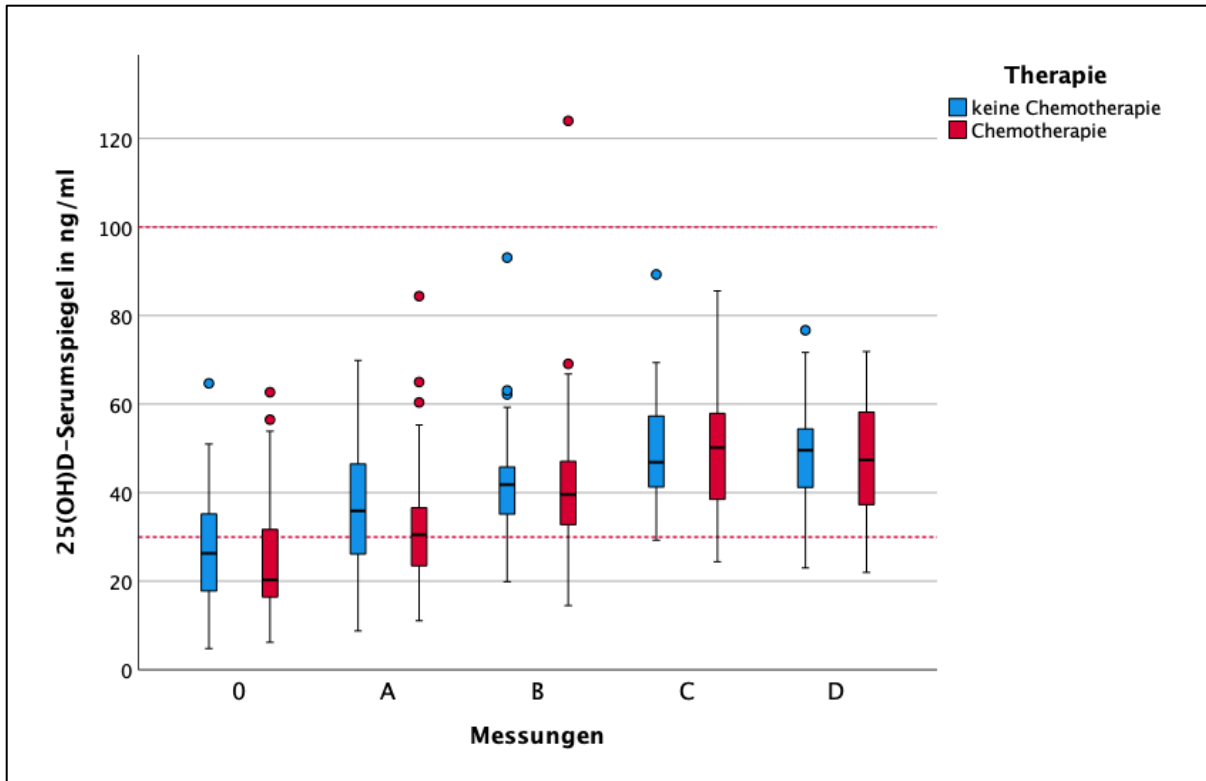


Abbildung 12: Vergleich der 25(OH)D-Serumspiegel der Nicht-Chemotherapie- und der Chemotherapie-Gruppe zu allen fünf Messzeitpunkten (alle Patientinnen inklusive Substitution)

Tabelle 12: Vergleich der 25(OH)D-Serumspiegel (Median (Minimum – Maximum) und des Vitamin-D-Mangels der Nicht-Chemotherapie- und der Chemotherapie-Gruppe zu allen fünf Messzeitpunkten (alle Patientinnen inklusive Substitution)

keine Chemotherapie			Chemotherapie			Mann-Whitney-U-Test	
n	25(OH)D-Serumspiegel (ng/ml)	Mangel	n	25(OH)D-Serumspiegel (ng/ml)	Mangel		
0	45	26,3 (4,8 – 64,7)	66,7 %	63	20,3 (6,2 – 62,7)	69,8 %	p = 0,281
A	39	35,9 (8,8 – 69,9)	33,3 %	61	30,5 (11,1 – 84,4)	49,2 %	p = 0,104
B	39	41,8 (19,9 – 93,1)	10,3 %	57	39,6 (14,5 – 124,0)	17,5 %	p = 0,373
C	39	46,9 (29,3 – 89,3)	5,1 %	53	50,2 (24,4 – 85,6)	1,9 %	p = 0,934
D	37	49,6 (23,0 – 76,7)	5,4 %	54	47,4 (22,0 – 71,9)	5,6 %	p = 0,808

4. Ergebnisse

Tabelle 13: Vergleich der 25(OH)D-Serumspiegel (Median (Minimum – Maximum) und des Vitamin-D-Mangels der Nicht-Chemotherapie- und der Chemotherapie-Gruppe zu allen fünf Messzeitpunkten (nur Patientinnen ohne Substitution)

keine Chemotherapie			Chemotherapie			Mann-Whitney-U-Test	
n	25(OH)D-Serumspiegel (ng/ml)	Mangel	n	25(OH)D-Serumspiegel (ng/ml)	Mangel		
0	38	25,1 (4,8 – 47,5)	71,1 %	52	19,5 (6,2 – 53,2)	76,9 %	p = 0,187
A	8	25,0 (8,8 – 39,4)	75,0 %	16	20,7 (11,1 – 38,6)	81,3 %	p = 0,928
B	4	27,0 (19,9 – 37,3)	50,0 %	5	18,8 (14,5 – 47,6)	80,0 %	¹⁾
C	1	29,3	100,0 %	3	57,2 (32,6 – 66,5)	0,0 %	¹⁾
D	0	-	-	2	32,2 (30,6 – 33,7)	0,0 %	¹⁾

¹⁾ Berechnung aufgrund einer zu geringen Gruppengröße nicht sinnvoll (grau unterlegt).

Tabelle 14 vergleicht für Patientinnen mit Substitution die medianen, minimalen und maximalen 25(OH)D-Serumspiegel, den Anteil der Patientinnen mit einem Vitamin-D-Mangel und die Mittelwerte (\pm Standardabweichung) der Vitamin-D-Dosierung zwischen der Nicht-Chemotherapie- und der Chemotherapie-Gruppe zu allen fünf Messzeitpunkten. Bezüglich der Dosierung zeigen sich von der A- bis zur D-Messung höhere Mittelwerte in der Chemotherapie-Gruppe ($p_A = 0,211$; $p_B = 0,193$; $p_C = 0,347$; $p_D = 0,252$; siehe **Abbildung 13**). Die Dosierung war in dieser Gruppe ca. 5.200 bis 7.400 I.E./Woche höher als in der Nicht-Chemotherapie-Gruppe. Trotz höherer Dosierung hat die Chemotherapie-Gruppe zum Zeitpunkt der A- und B-Messung einen um 6,5 ng/ml ($p_A = 0,188$) bzw. um 2,1 ng/ml ($p_B = 0,264$) niedrigeren medianen 25(OH)D-Serumspiegel als die Nicht-Chemotherapie-Gruppe. Das sind genau die beiden Messzeitpunkte, über die sich die Chemotherapie erstreckte (bei der A-Messung 60 Patientinnen und bei der B-Messung 18 Patientinnen unter Chemotherapie). Allerdings ist zu beachten, dass sich in der Chemotherapie-Gruppe auch eine höhere Standardabweichung zeigt, was auf eine größere Streubreite der Daten hinweist.

Insgesamt sieht man, dass in der Substitutionsgruppe der mediane 25(OH)D-Serumspiegel der Chemotherapie-Gruppe rein deskriptiv anfänglich sogar höher war (45,7 ng/ml) als der der Nicht-Chemotherapie-Gruppe (33,8 ng/ml; $p_0 = 1,0$). Unter Chemotherapie (60 Patientinnen bei der A-Messung) sank er dann auf 33,2 ng/ml, um sich dann zum Zeitpunkt der B-Messung, bei der schon 39 Patientinnen ihre Chemotherapie beendet hatten, mit 40,0 ng/ml wieder dem Wert der Nicht-Chemotherapie-Gruppe (42,1 ng/ml) anzugleichen ($p_B = 0,264$). Von der A- bis

4. Ergebnisse

zur B-Messung sank der Anteil der Chemotherapiepatientinnen, der trotz Substitution einen Vitamin-D-Mangel aufwies, von 37,8 % auf 11,5 %. Zum Zeitpunkt der C-Messung, bei der alle Patientinnen ihre Chemotherapie beendet hatten, stieg der 25(OH)D-Serumspiegel auf 50,2 ng/ml und änderte sich bis zur D-Messung nur leicht (48,1 ng/ml). Da der Anteil der Nicht-Chemotherapiepatientinnen mit Vitamin-D-Mangel im Verlauf der Messungen unter Substitution zunehmend sank (von 42,9 % auf 5,4%), stieg folglich der mediane 25(OH)D-Serumspiegel kontinuierlich an (von 33,8 ng/ml auf 49,6 ng/ml) und verhielt sich zu den letzten drei Messzeitpunkten sehr ähnlich zum medianen 25(OH)D-Serumspiegel der Chemotherapie-Gruppe ($p_B = 0,264$; $p_C = 0,708$; $p_D = 0,993$; siehe **Tabelle 14**).

Tabelle 14: Vergleich der 25(OH)D-Serumspiegel (Median (Minimum – Maximum), des Vitamin-D-Mangels und der Vitamin-D-Dosierung (Mittelwerte (\pm Standardabweichung) der Nicht-Chemotherapie- und der Chemotherapie-Gruppe zu allen fünf Messzeitpunkten (nur Patientinnen mit Substitution)

keine Chemotherapie				Chemotherapie				Mann-Whitney-U-Test		
n	25(OH)D-Serumspiegel (ng/ml)	Dosierung (I.E./Woche)	Mangel	n	25(OH)D-Serumspiegel (ng/ml)	Dosierung (I.E./Woche)	Mangel	Serumspiegel	Dosierung	
0	7	33,8 (23,3 – 64,7)	15.833 (\pm 6.463)	42,9 %	11	45,7 (15,7 – 62,7)	15.025 (\pm 12.299)	36,4 %	1,000 ¹⁾	0,662 ¹⁾
A	31	39,7 (11,9 – 69,9)	17.471 (\pm 7.113)	22,6 %	45	33,2 (15,2 – 84,4)	24.156 (\pm 21.192)	37,8 %	0,188	0,211
B	35	42,1 (24,4 – 93,1)	19.966 (\pm 8.906)	5,7 %	52	40,0 (20,9 – 124,0)	27.326 (\pm 22.045)	11,5 %	0,264	0,193
C	38	47,9 (29,3 – 89,3)	21.989 (\pm 8.282)	2,6 %	50	50,2 (24,4 – 85,6)	28.194 (\pm 20.958)	2,0 %	0,708	0,347
D	36	49,6 (23,0 – 76,7)	22.211 (\pm 6.973)	5,4 %	52	48,1 (22,0 – 71,9)	27.402 (\pm 19.449)	5,8 %	0,993	0,252

¹⁾ Geringe Aussagekraft aufgrund der geringen Gruppengröße (n = 7 versus n = 11).

Der Median der Vitamin-D-Substitution lag in den beiden Gruppen zu allen Messzeitpunkten bei 20.000 I.E./Woche. In der Nicht-Chemotherapie-Gruppe lag das Minimum bei 5.600 I.E./Woche und das Maximum bei 40.000 I.E./Woche. In der Chemotherapie-Gruppe lag das Minimum bei 2.000 I.E./Woche und das Maximum bei 140.000 I.E./Woche. Die 140.000 I.E./Woche nahm eine Patientin in Eigenregie entgegen jeglichen Empfehlungen ein.

4. Ergebnisse

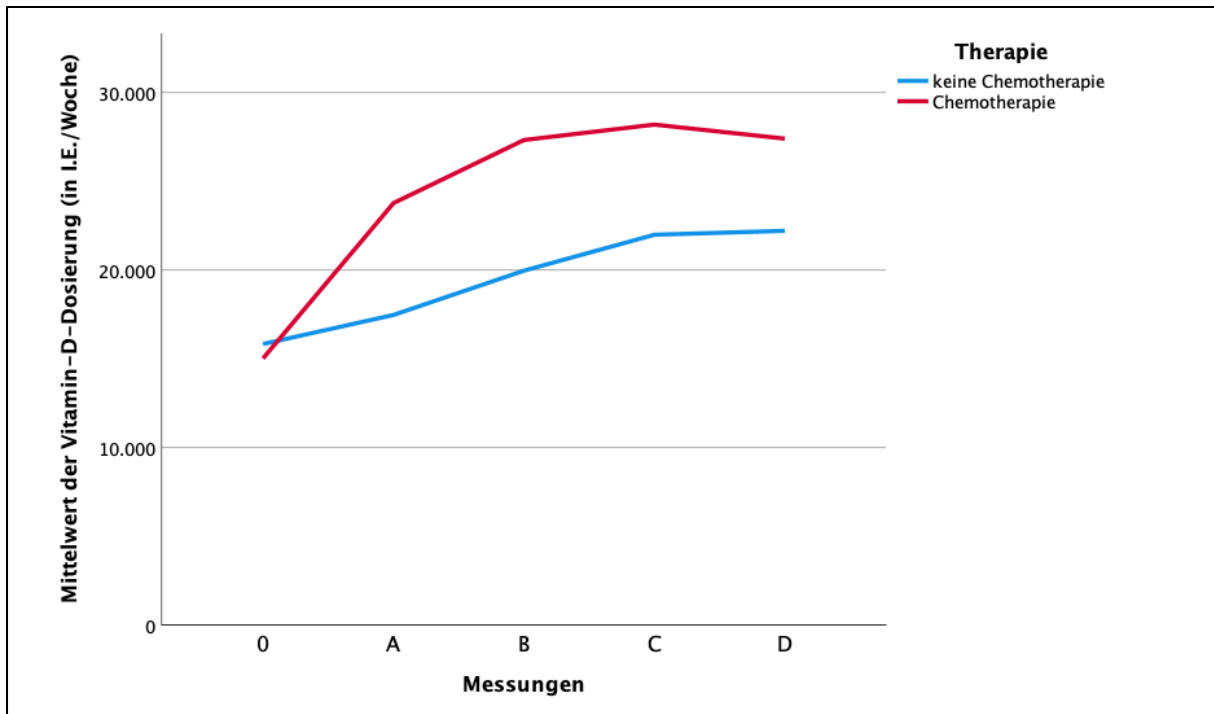


Abbildung 13: Vergleich der Vitamin-D-Dosierung (Mittelwerte) der Nicht-Chemotherapie- und der Chemotherapie-Gruppe zu allen fünf Messzeitpunkten (nur Patientinnen mit Substitution)

4.1.6. Ergebnisse der Körperanalysewaage (Gewicht, Body-Mass-Index und Körperzusammensetzung)

Mittels einer Körperanalysewaage (siehe **Abschnitt 3.4.4.**) wurden zu allen fünf Messzeitpunkten Daten zu folgenden Parametern erhoben: Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), Körperfettanteil, Viszeralfett, Muskelmasse und Knochenmasse. Sowohl deren deskriptive als auch weiterführende Statistik im Zusammenhang mit dem 25(OH)D-Serumspiegel wird nachfolgend dargestellt.

Tabelle 15 stellt Median, Minimum und Maximum von Gewicht und BMI zu allen fünf Messzeitpunkten dar. Sowohl das mediane Gewicht als auch der mediane BMI verhielten sich zu allen Messzeitpunkten konstant um ca. 69 kg bzw. um ca. 25,7 kg/m².

4. Ergebnisse

Tabelle 15: Gewicht und BMI (Median (Minimum – Maximum)) zu allen fünf Messzeitpunkten

Messungen	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)
0	69,6 (45,6 – 107,4)	25,7 (19,2 – 39,0)
A	68,5 (43,9 – 103,4)	25,7 (18,8 – 39,0)
B	68,6 (44,5 – 106,1)	25,7 (18,9 – 37,5)
C	68,7 (43,6 – 107,0)	25,8 (17,9 – 37,5)
D	69,2 (45,4 – 108,4)	25,7 (18,6 – 38,0)

Abbildung 14 gibt einen Überblick über den Anteil der Patientinnen pro BMI-Kategorie zu allen fünf Messzeitpunkten. Der Anteil der Patientinnen je BMI-Kategorie war leicht schwankend, im Großen und Ganzen verhielt er sich aber annähernd konstant. Es fällt jedoch auf, dass im Verlauf der Messungen unter sportlicher Aktivität sich der Anteil an adipösen Patientinnen zugunsten der Normalgewichtigen verringerte. Insgesamt lässt sich grob sagen, dass ca. 40 % der Patientinnen normalgewichtig waren, während weitere 40 % übergewichtig und 20 % adipös waren. Nur eine Patientin erreichte einmalig bei der C-Messung ein Untergewicht mit einem BMI von unter 18,5 kg/m². Extrem adipöse Patientinnen mit einem BMI über 40 kg/m² gab es keine.

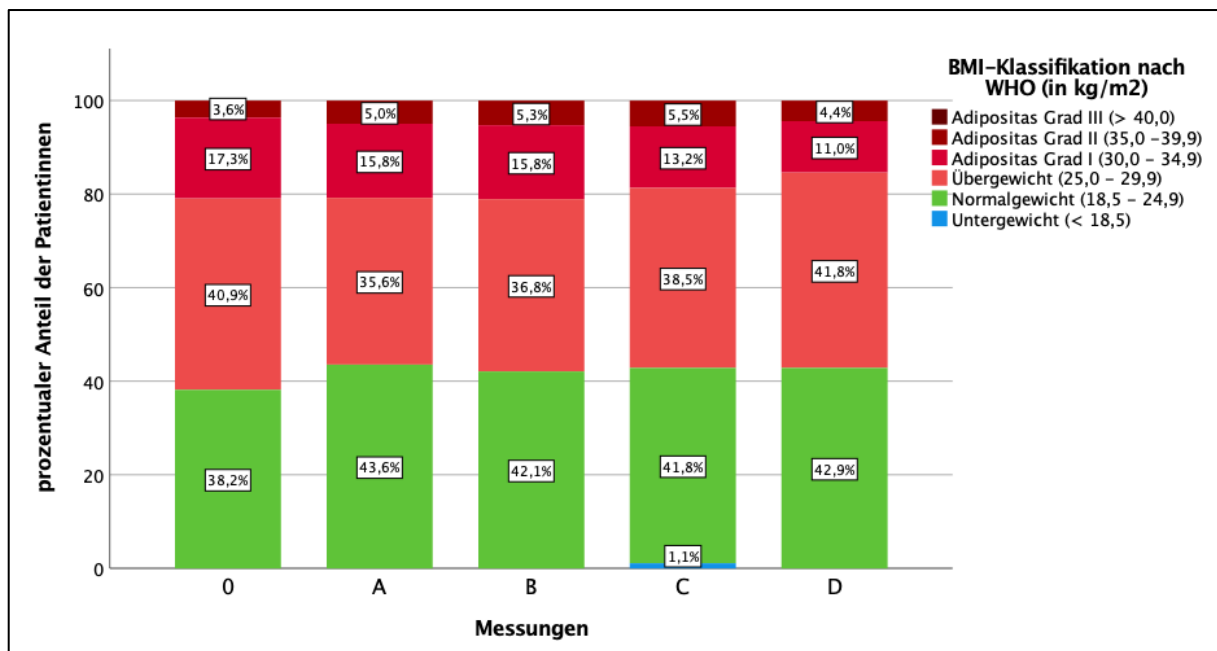


Abbildung 14: Einteilung des Body-Mass-Index nach WHO-Klassifikation [179] zu allen fünf Messzeitpunkten

4. Ergebnisse

Vergleicht man die 25(OH)D-Serumwerte der einzelnen BMI-Gruppen mittels Kruskal-Wallis-Test miteinander, so findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied für die ersten vier Messungen ($p_0 = 0,711$; $p_A = 0,338$; $p_B = 0,572$; $p_C = 0,119$).

Bei der Abschlussmessung zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p_D = 0,023^*$). Beim paarweisen Vergleich der BMI-Gruppen hatten normalgewichtige Patientinnen einen höheren 25(OH)D-Serumspiegel als übergewichtige Patientinnen ($p = 0,056^*$), als Patientinnen mit Adipositas Grad I ($p = 0,010^*$) und als Patientinnen mit Adipositas Grad II ($p = 0,074^*$). Die paarweisen Vergleiche zwischen den (prä-)adipösen Patientinnen ergaben keine signifikanten Unterschiede ($p \geq 0,05$).

In **Tabelle 16** wurde das Studienkollektiv anhand des BMI in zwei Gruppen eingeteilt (Unter-/Normalgewicht: $< 25 \text{ kg/m}^2$ versus Übergewicht/Adipositas: $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) und deren 25(OH)D-Serumwerte zu allen Messzeitpunkten miteinander verglichen.

Tabelle 16: Vergleich der 25(OH)D-Serumspiegel (Median (Minimum – Maximum)) zwischen den BMI-Gruppen $<$ und $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ zu allen fünf Messzeitpunkten

Messungen	BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$		BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$		Mann-Whitney-U-Test
	n	25(OH)D-Serumspiegel (ng/ml)	n	25(OH)D-Serumspiegel (ng/ml)	
0	41	24,3 (9,8 – 62,7)	67	23,3 (4,8 – 64,7)	$p = 0,752$
A	44	34,7 (8,8 – 69,9)	56	30,8 (9,5 – 84,4)	$p = 0,168$
B	40	38,7 (19,9 – 93,1)	55	41,3 (14,5 – 124,0)	$p = 0,590$
C	39	50,3 (31,6 – 76,7)	52	47,0 (24,4 – 89,3)	$p = 0,468$
D	39	53,5 (22,0 – 71,9)	52	43,1 (22,6 – 76,7)	$p = 0,008^*$

* signifikant ($p = 0,001 - < 0,05$)

Patientinnen mit niedrigerem BMI hatten bei nahezu allen Messzeitpunkten (außer bei der B-Messung) einen deskriptiv höheren medianen 25(OH)D-Serumspiegel. Im Studienverlauf und damit auch mit steigender Substitution wurde die Differenz des medianen 25(OH)D-Serumspiegels zwischen den beiden Gruppen größer (Differenz bei Basismessung: 1,0 ng/ml versus Differenz bei Abschlussmessung: 10,4 ng/ml), sodass der Vergleich der beiden Gruppen bei der D-Messung einen signifikanten Unterschied ($p_D = 0,008^*$) der 25(OH)D-Serumspiegel ergab.

4. Ergebnisse

In **Tabelle 17** sind Median, Minimum und Maximum für Körperfettanteil, Viszeralfett, Muskelmasse und Knochenmasse zu allen fünf Messzeitpunkten dargestellt. Die medianen Werte verhielten sich konstant. Es zeigten sich keine nennenswerten Ausreißer oder Auffälligkeiten.

Tabelle 17: Körperfettanteil, Muskelmasse, Knochenmasse und Viszeralfett (Median (Minimum – Maximum)) zu allen fünf Messzeitpunkten

Messungen	Körperfettanteil (%)	Viszeralfett (kg)	Muskelmasse (kg)	Knochenmasse (kg)
0	35,0 (16,9 – 48,5)	7,0 (2,0 – 15,0)	43,6 (34,4 – 55,8)	2,3 (1,9 – 3,0)
A	33,1 (17,0 – 48,2)	7,0 (2,0 – 17,0)	43,5 (33,8 – 63,2)	2,3 (1,8 – 4,6)
B	32,0 (17,1 – 46,1)	7,0 (2,0 – 13,0)	43,9 (32,4 – 59,4)	2,4 (1,8 – 3,2)
C	33,8 (19,1 – 47,1)	7,0 (2,0 – 14,0)	43,7 (30,9 – 56,0)	2,3 (1,7 – 3,0)
D	34,2 (17,3 – 46,4)	7,0 (3,0 – 14,0)	43,2 (31,6 – 59,4)	2,3 (1,7 – 3,2)

In **Tabelle 18** und **19** kommen die Ergebnisse der Korrelationsanalyse bezüglich der 25(OH)D-Serumwerte und der Körperzusammensetzung zum Zeitpunkt der Basismessung und der Abschlussmessung zur Darstellung. Im **Anhang** befindet sich die Spearman-Korrelationsanalyse zwischen dem 25(OH)D-Serumspiegel und den Parametern der Körperanalysewaage zu allen fünf Messzeitpunkten.

4. Ergebnisse

Tabelle 18: Korrelationsanalyse (nach Spearman) bezüglich der 25(OH)D-Serumwerte und der Körperzusammensetzung zum Zeitpunkt der Basismessung (n = 110)

Parameter		25(OH)D	Gewicht	BMI	Körperfettanteil	Viszeralfett	Muskelmasse	Knochenmasse
25(OH)D	r	1,000	-0,091	-0,089	-0,172	-0,093	0,009	0,008
	p	.	0,349	0,358	0,075(*)	0,340	0,929	0,933
Gewicht	r	-0,091	1,000	0,894	0,758	0,659	0,788	0,783
	p	0,349	.	<0,001**	<0,001**	<0,001**	<0,001**	<0,001**
BMI	r	-0,089	0,894	1,000	0,839	0,837	0,572	0,568
	p	0,358	<0,001**	.	<0,001**	<0,001**	<0,001**	<0,001**
Körperfettanteil	r	-0,172	0,758	0,839	1,000	0,856	0,255	0,250
	p	0,075(*)	<0,001**	<0,001**	.	<0,001**	0,007*	0,008*
Viszeralfett	r	-0,093	0,659	0,837	0,856	1,000	0,216	0,221
	p	0,340	<0,001**	<0,001**	<0,001**	.	0,024*	0,020*
Muskelmasse	r	0,009	0,788	0,572	0,255	0,216	1,000	0,993
	p	0,929	<0,001**	<0,001**	0,007*	0,024*	.	<0,001**
Knochenmasse	r	0,008	0,783	0,568	0,250	0,221	0,993	1,000
	p	0,933	<0,001**	<0,001**	0,008*	0,020*	<0,001**	.

** hoch signifikant (p < 0,001)

* signifikant (p = 0,001 – < 0,05)

(*) Tendenz vorhanden (p = 0,05 – 0,1)

4. Ergebnisse

Tabelle 19: Korrelationsanalyse (nach Spearman) bezüglich der 25(OH)D-Serumwerte und der Körperzusammensetzung zum Zeitpunkt der Abschlussmessung (n = 91)

Parameter		25(OH)D	Gewicht	BMI	Körperfettanteil	Viszeralfett	Muskelmasse	Knochenmasse
25(OH)D	r	1,000	-0,377	-0,364	-0,385	-0,201	-0,220	-0,217
	p	.	<0,001**	<0,001**	<0,001**	0,056(*)	0,036*	0,038*
Gewicht	r	-0,377	1,000	0,900	0,791	0,644	0,849	0,846
	p	<0,001**	.	<0,001**	<0,001**	<0,001**	<0,001**	<0,001**
BMI	r	-0,364	0,900	1,000	0,842	0,815	0,666	0,658
	p	<0,001**	<0,001**	.	<0,001**	<0,001**	<0,001**	<0,001**
Körperfettanteil	r	-0,385	0,791	0,842	1,000	0,782	0,379	0,376
	p	<0,001**	<0,001**	<0,001**	.	<0,001**	<0,001**	<0,001**
Viszeralfett	r	-0,201	0,644	0,815	0,782	1,000	0,307	0,312
	p	0,056(*)	<0,001**	<0,001**	<0,001**	.	0,003*	0,003*
Muskelmasse	r	-0,220	0,849	0,666	0,379	0,307	1,000	0,990
	p	0,036*	<0,001**	<0,001**	<0,001**	0,003*	.	<0,001**
Knochenmasse	r	-0,217	0,846	0,658	0,376	0,312	0,990	1,000
	p	0,038*	<0,001**	<0,001**	<0,001**	0,003*	<0,001**	.

** hoch signifikant (p < 0,001)

* signifikant (p = 0,001 – < 0,05)

(*) Tendenz vorhanden (p = 0,05 – 0,1)

Während bei der Basismessung (siehe **Tabelle 18**) noch kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D-Serumspiegel und den Körperanalyseparametern bestand (jeweils $p \geq 0,05$), konnten bei der Abschlussmessung (siehe **Tabelle 19**) hoch signifikante, moderate, negative Korrelationen zwischen dem 25(OH)D-Serumspiegel und den Parametern Gewicht, BMI und Körperfettanteil gefunden werden (jeweils $p < 0,001^{**}$). Je schwerer eine Patientin war bzw. je höher ihr BMI war und je höher ihr Körperfettanteil war, desto niedriger war ihr 25(OH)D-Serumspiegel. Auch zwischen dem 25(OH)D-Serumspiegel und den Parametern Muskelmasse ($p = 0,036^*$) und Knochenmasse ($p = 0,038^*$) fand sich bei der Abschlussmessung eine signifikante, geringe, negative Korrelation. Die Körperanalyseparameter korrelierten hoch signifikant bis signifikant ($p < 0,001 - < 0,05$) untereinander zu beiden Messzeitpunkten.

4. Ergebnisse

Abbildung 15 und **Abbildung 16** stellen beispielhaft den Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D-Serumspiegel und dem Körpergewicht bzw. dem Körperfettanteil zum Zeitpunkt der Basis- und der Abschlussmessung dar.

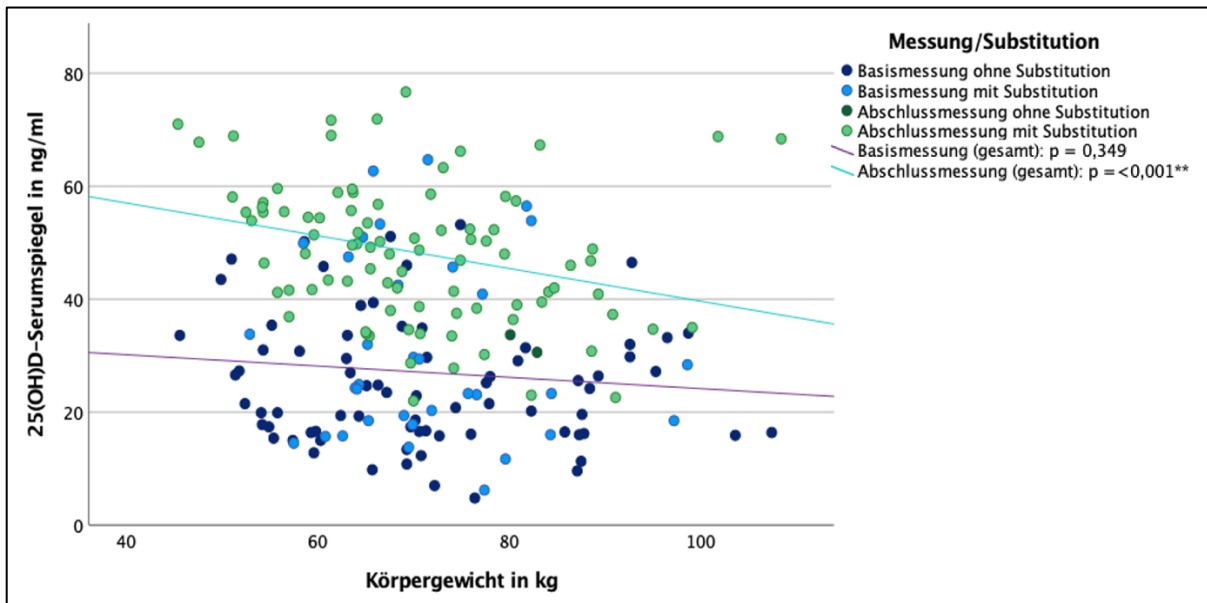


Abbildung 15: Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Serumspiegel und Körpergewicht zum Zeitpunkt der Basismessung ($n = 110$, $r = 0,091$, $p = 0,349$) und der Abschlussmessung ($n = 91$, $r = -0,377$, $p = <0,001^{**}$)

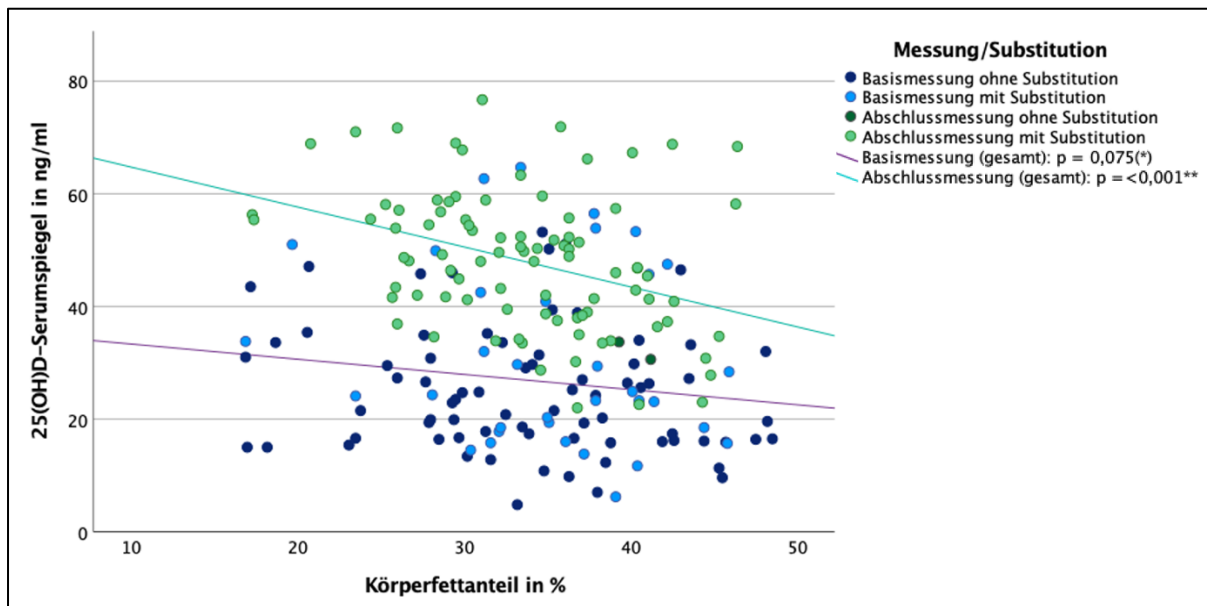


Abbildung 16: Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Serumspiegel und Körperfettanteil zum Zeitpunkt der Basismessung ($n = 110$, $r = -0,172$, $p = 0,075^{(*)}$) und der Abschlussmessung ($n = 91$, $r = -0,385$, $p = <0,001^{**}$)

4. Ergebnisse

In **Tabelle 20** wurde das Studienkollektiv anhand des Körperfettanteils in zwei Gruppen eingeteilt (< 30 % versus \geq 30 % Körperfettanteil) und deren 25(OH)D-Serumwerte zu allen Messzeitpunkten miteinander verglichen.

Tabelle 20: Vergleich der 25(OH)D-Serumspiegel (Mediane (Minimum – Maximum)) zwischen den Körperfettanteil-Gruppen < 30 % und \geq 30 % zu allen fünf Messzeitpunkten

Messungen	Körperfettanteil < 30 %		Körperfettanteil \geq 30 %		Mann-Whitney-U-Test
	n	25(OH)D-Serumspiegel (ng/ml)	n	25(OH)D-Serumspiegel (ng/ml)	
0	30	25,7 (15,0 – 51,0)	78	23,2 (4,8 – 64,7)	p = 0,165
A	34	33,3 (12,3 – 65,0)	66	31,8 (8,8 – 84,8)	p = 0,397
B	35	40,6 (20,9 – 93,1)	60	41,1 (14,5 – 124,0)	p = 0,917
C	33	52,8 (31,6 – 89,3)	58	44,2 (24,4 – 85,6)	p = 0,037*
D	27	55,4 (34,6 – 71,7)	64	45,7 (22,0 – 76,7)	p = 0,002*

* signifikant (p = 0,001 – < 0,05)

Patientinnen mit niedrigerem Körperfettanteil hatten bei nahezu allen Messzeitpunkten (außer bei der B-Messung) einen höheren medianen 25(OH)D-Serumspiegel. Im Studienverlauf und damit auch mit steigender Substitution wurde die Differenz des medianen 25(OH)D-Serumspiegels zwischen den beiden Gruppen größer (Differenz bei Basismessung: 2,5 ng/ml versus Differenz bei Abschlussmessung: 9,7 ng/ml), sodass der Vergleich der beiden Gruppen bei der C- und der D-Messung zu einem signifikanten Unterschied der 25(OH)D-Serumspiegel führte ($p_C = 0,037^*$; $p_D = 0,002^*$).

Abbildung 17 stellt den Körperfettanteil der Nicht-Chemotherapie-Gruppe und der Chemotherapie-Gruppe im Verlauf der Studie gegenüber.

4. Ergebnisse

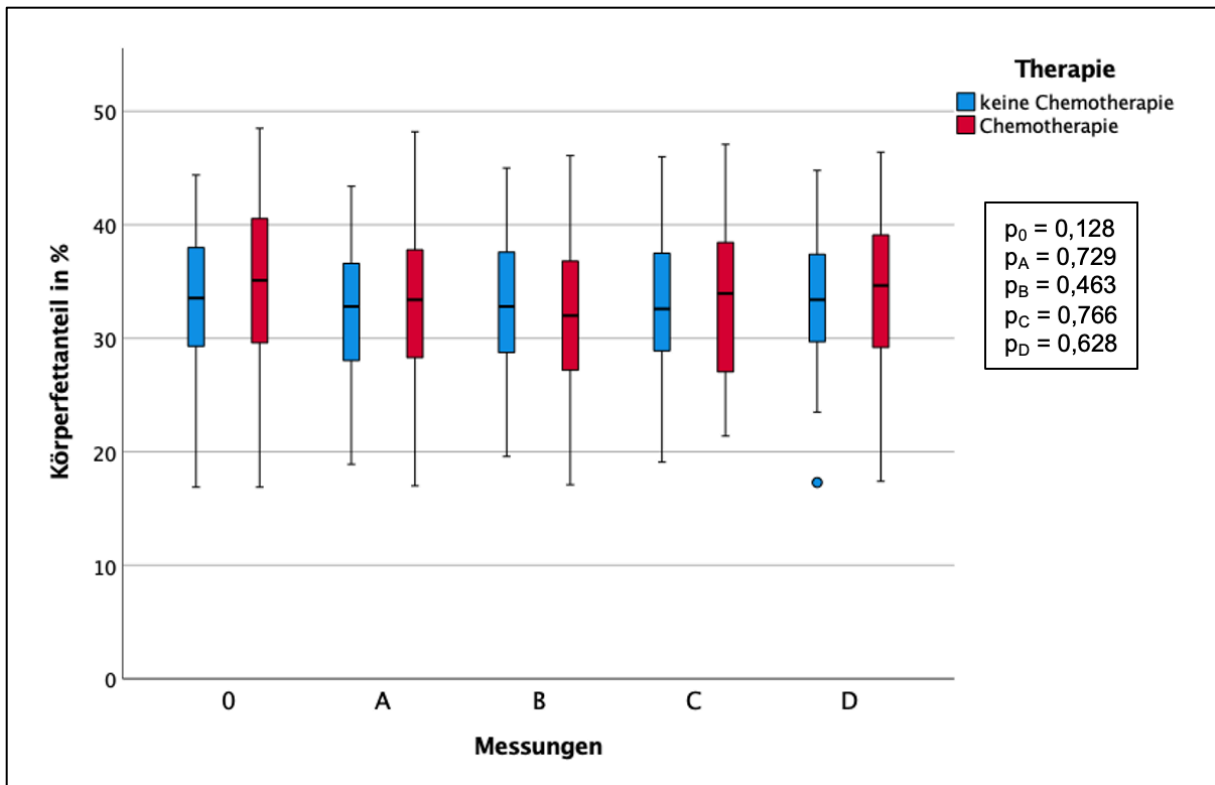


Abbildung 17: Vergleich des Körperfettanteils der Nicht-Chemotherapie- und der Chemotherapie-Gruppe zu allen fünf Messzeitpunkten

Es wird ersichtlich, dass Patientinnen, die sich im Verlauf der Studie einer Chemotherapie unterzogen, bei nahezu allen Messungen (ausgenommen die B-Messung) einen höheren medianen Körperfettanteil aufwiesen, als Patientinnen, die keine Chemotherapie erhielten, wenngleich diese Beobachtung nur deskriptiv gezeigt werden konnte und in weiterführenden statistischen Tests keine Signifikanz erreichten ($p_0 = 0,128$; $p_A = 0,729$; $p_B = 0,463$; $p_C = 0,766$; $p_D = 0,628$). Es fällt auf, dass zum Zeitpunkt der Basismessung sowohl der Unterschied des medianen Körperfettanteils als auch der Unterschied des medianen 25(OH)D-Serumspiegels am größten ist. Patientinnen aus der Chemotherapie-Gruppe hatten zu diesem Zeitpunkt einen um 1,5 %-Punkte (Median 35,1 %) deskriptiv höheren Körperfettanteil ($p_0 = 0,128$) und einen um 6,0 ng/ml deskriptiv niedrigeren 25(OH)D-Serumspiegel ($p_0 = 0,281$) als Nicht-Chemotherapiepatientinnen. Passend dazu zeigt die Korrelationsanalyse einen tendenziellen negativen, wenn auch geringen Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D-Serumspiegel und dem Körperfettanteil bei der Basismessung ($r = -0,172$ mit $p = 0,075^*$).

4.2. Vitamin D

4.2.1. Vitamin-D-Serumspiegel zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und im Verlauf eines Jahres nach Diagnosestellung

68,5 % (74/108) der Probandinnen hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (0-Messung) einen Vitamin-D-Mangel. Betrachtet man nur die Probandinnen, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung noch kein Vitamin-D-Präparat einnahmen, belief sich der Mangel sogar auf 74,4 % (67/90).

In den folgenden Auswertungen kommen sowohl die Patientinnen ohne Substitution (n = 91) als auch die Patientinnen mit Substitution (n = 19) zur Darstellung.

Um die jahreszeitlichen Auswirkungen auf den mittleren 25(OH)D-Serumspiegel zu bestimmen, wurden die Monate den Jahreszeiten wie folgt zugeordnet:

- Frühling = März, April, Mai (n = 13 Basismessungen)
- Sommer = Juni, Juli, August (n = 21 Basismessungen)
- Herbst = September, Oktober, November (n = 50 Basismessungen)
- Winter = Dezember, Januar, Februar (n = 24 Basismessungen)

Der Median der 25(OH)D-Serumwerte betrug bei der 0-Messung im Frühling 19,9 ng/ml, im Sommer 31,4 ng/ml, im Herbst 24,8 ng/ml und im Winter 16,7 ng/ml (Normbereich: 30 – 100 ng/ml). Vor allem in den Frühlings-, Herbst- und Wintermonaten konnte demnach ein erniedrigter 25(OH)D-Serumspiegel jeweils unter 30 ng/ml nachgewiesen werden. Seinen Tiefpunkt erreichte der mediane 25(OH)D-Serumspiegel in der Mitte des Winters, also im Januar, mit einem Wert von 16,1 ng/ml. Nur in den Sommermonaten Juni (36,2 ng/ml) und Juli (33,9 ng/ml) war ein ausreichender Anstieg des medianen 25(OH)D-Serumwerts auf über 30 ng/ml zu verzeichnen (siehe **Abbildung 18**).

4. Ergebnisse

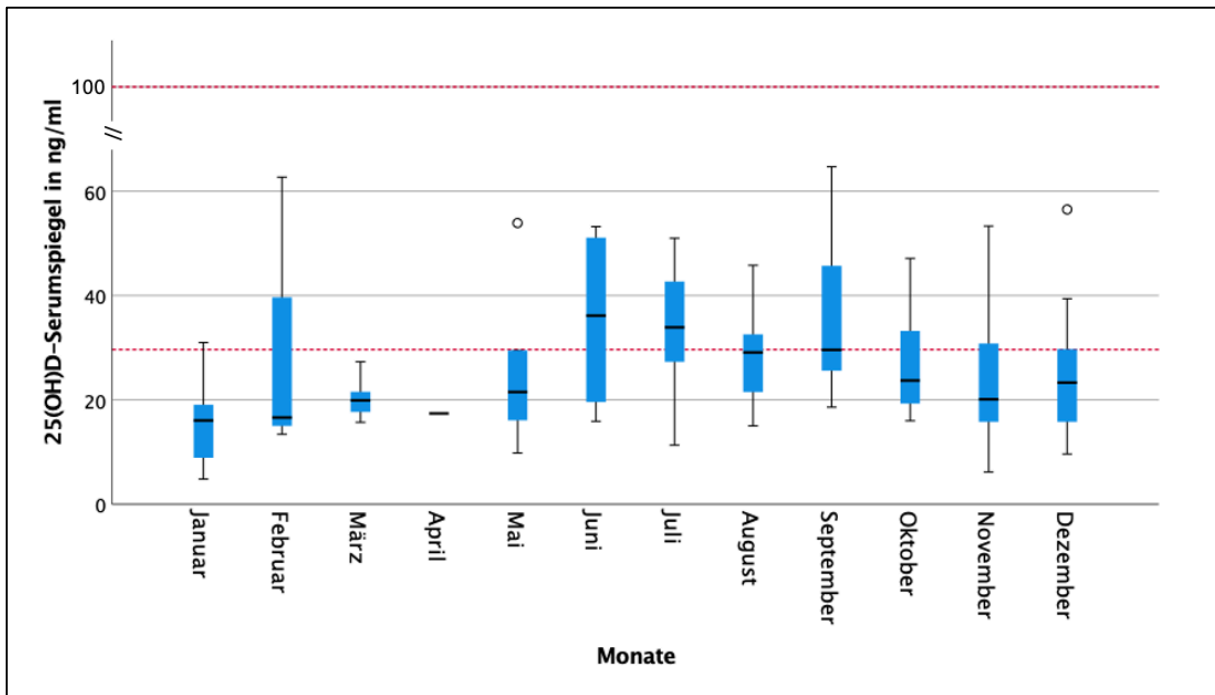


Abbildung 18: Darstellung der 25(OH)D-Serumspiegel (Normbereich 30–100 ng/ml) in den Monaten Januar bis Dezember zum Zeitpunkt der Basismessung (n = 108)

In den **Abbildungen 19 bis 23** ist der Vitamin-D-Status über die Jahreszeiten zu allen fünf Messzeitpunkten dargestellt.

Passend dazu ist in den **Tabellen 21 bis 25** der mediane 25(OH)D-Serumspiegel mit Minimum und Maximum in Abhängigkeit von Jahreszeit und Substitution zu allen fünf Messzeitpunkten dargestellt.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (0-Messung) hatten 68,5 % aller Probandinnen einen Vitamin-D-Mangel von unter 30 ng/ml (Median: gesamt = 24,2 ng/ml versus ohne Substitution (n = 90) = 21,5 ng/ml). Anhand von **Abbildung 19** lässt sich sehr gut der jahreszeitliche Bezug des 25(OH)D-Serumspiegels nachvollziehen (Anteil des Vitamin-D-Mangels im Frühling und Winter am größten und im Sommer am niedrigsten). Insgesamt zeigte sich zu allen Jahreszeiten ein großer Anteil an Patientinnen mit einem Vitamin-D-Mangel unter 30 ng/ml, doch in den Frühlings- und Wintermonat war der Anteil mit 79,1 % bzw. 92,3 % am größten und mit einem medianen 25(OH)D-Serumspiegel von 19,9 ng/ml bzw. 16,5 ng/ml bei den Nicht-Substituierenden am gravierendsten (siehe **Abbildung 19** und **Tabelle 21**). In fast allen Jahreszeiten, den Sommer ausgenommen, gab es mit jeweils rund 8 % einen Anteil an Patientinnen, die trotz Vitamin-D-Substitution einen Vitamin-D-Mangel aufwiesen (blau schraffiert). Nur im Sommer war die vorbestehende Vitamin-D-Dosierung bei diesen Patientinnen ausreichend, um einen Vitamin-D-Mangel zu beheben bzw. einem solchen entgegenzuwirken.

4. Ergebnisse

Insgesamt hatten 43,0 % der Patientinnen zum Zeitpunkt der A-Messung einen Vitamin-D-Mangel von unter 30 ng/ml (Median: gesamt = 32,8 ng/ml versus ohne Substitution (n = 24) = 22,7 ng/ml). In **Abbildung 20** und **Tabelle 22** wird ersichtlich, dass zu diesem Zeitpunkt schon die meisten Patientinnen ein Vitamin-D-Präparat substituierten (ca. 4/5). Je nach Jahreszeit wiesen auch hier 17,9 % (Frühling) bis 33,3 % (Herbst) der Patientinnen trotz Substitution einen Vitamin-D-Mangel auf (blau schraffiert).

Der prozentuale Anteil an Patientinnen mit Vitamin-D-Mangel lag zum Zeitpunkt der B-Messung bei 14,6 % (Median: gesamt = 40,8 ng/ml versus ohne Substitution (n = 9) = 23,2 ng/ml). In **Abbildung 21** und **Tabelle 23** wird ersichtlich, dass sich der Vitamin-D-Mangel unter Substitution immer weiter anglich und der Anteil an Patientinnen mit Vitamin-D-Mangel kontinuierlich sank. Eine Patientin, die in Eigenregie 140.000 I.E./Woche Vitamin D einnahm, erreichte eine Überdosierung von 124,0 ng/ml.

Bei der C-Messung wiesen 3,3 % der Probandinnen einen Mangel an Vitamin-D auf (Median: gesamt = 49,0 ng/ml versus ohne Substitution (n = 4) = 44,9 ng/ml). In **Abbildung 22** und **Tabelle 24** kann man erkennen, dass der Vitamin-D-Mangel unter kontinuierlicher Substitution im Vergleich zur Basismessung nur noch sehr niedrig war. Der mediane 25(OH)D-Serumspiegel lag bei den Substituierenden in allen Jahreszeiten zwischen 43,7 ng/ml (Winter) und 53,0 ng/ml (Herbst) und damit deutlich über der Mindestgrenze von 30 ng/ml.

Die D-Messung und damit die letzte Messung des 25(OH)D-Serumspiegels ergab bei den Patientinnen einen Vitamin-D-Mangel von 5,5 % (n = 5) und dies trotz Einnahme eines Vitamin-D-Präparats (Median: gesamt = 48,1 ng/ml versus ohne Substitution (n = 2) = 32,2 ng/ml). Von den 5,5 % der Patientinnen mit Vitamin-D-Mangel gaben drei Patientinnen an, einmal pro Woche 20.000 I.E. Dekristol einzunehmen, eine Patientin gab an, zweimal pro Woche 20.000 I.E. Dekristol einzunehmen, und eine Patientin gab an, ein Vitamin-D-Präparat einzunehmen, ohne genauere Angaben über dieses Präparat zu machen. Nur zwei Patientinnen substituierten zu diesem Zeitpunkt kein Vitamin-D-Präparat. Bei ihnen wurden ausreichende 25(OH)D-Serumwerte im unteren Normbereich gemessen (30,6 ng/ml und 33,7 ng/ml (siehe **Abbildung 23** und **Tabelle 25**)).

Die Häufigkeit eines Vitamin-D-Mangels wurde von Messzeitpunkt zu Messzeitpunkt immer geringer. Im Verlauf des Studienjahres konnte der Vitamin-D-Mangel durch Substitution von 68,5 % auf 5,5 % gesenkt und der mediane 25(OH)D-Serumspiegel (gesamt) von 24,2 auf 48,1 ng/ml gehoben werden.

4. Ergebnisse

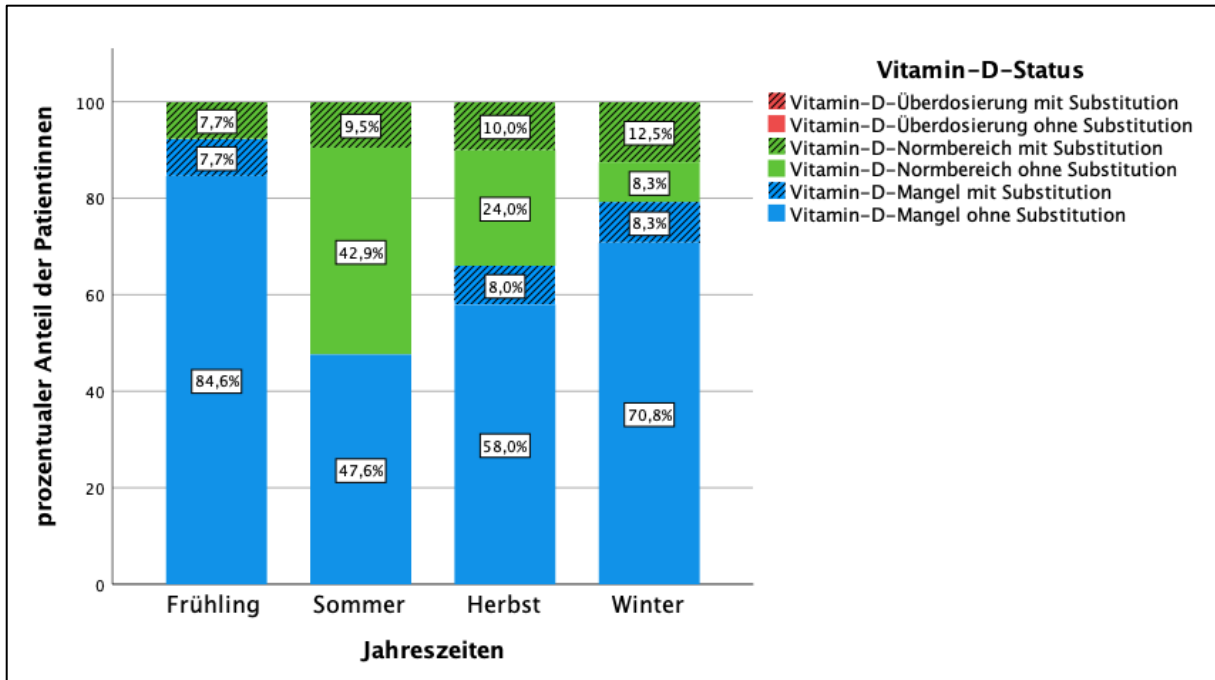


Abbildung 19: Vitamin-D-Status je Jahreszeit zum Zeitpunkt der Basismessung

Tabelle 21: 25(OH)D-Serumspiegel (Median (Minimum – Maximum)) in Abhängigkeit von Jahreszeit und Substitution zum Zeitpunkt der Basismessung

Jahreszeiten	Substitution	Anzahl	25(OH)D-Serumspiegel (ng/ml)
Frühling	nein	11	19,9 (9,8 – 29,5)
	ja	2	34,8 (15,7 – 53,9)
Sommer	nein	19	29,8 (11,3 – 53,2)
	ja	2	42,4 (33,8 – 51,0)
Herbst	nein	41	24,1 (6,2 – 47,5)
	ja	9	42,5 (23,1 – 64,7)
Winter	nein	19	16,5 (4,8 – 39,4)
	ja	5	32,0 (20,3 – 62,7)

4. Ergebnisse

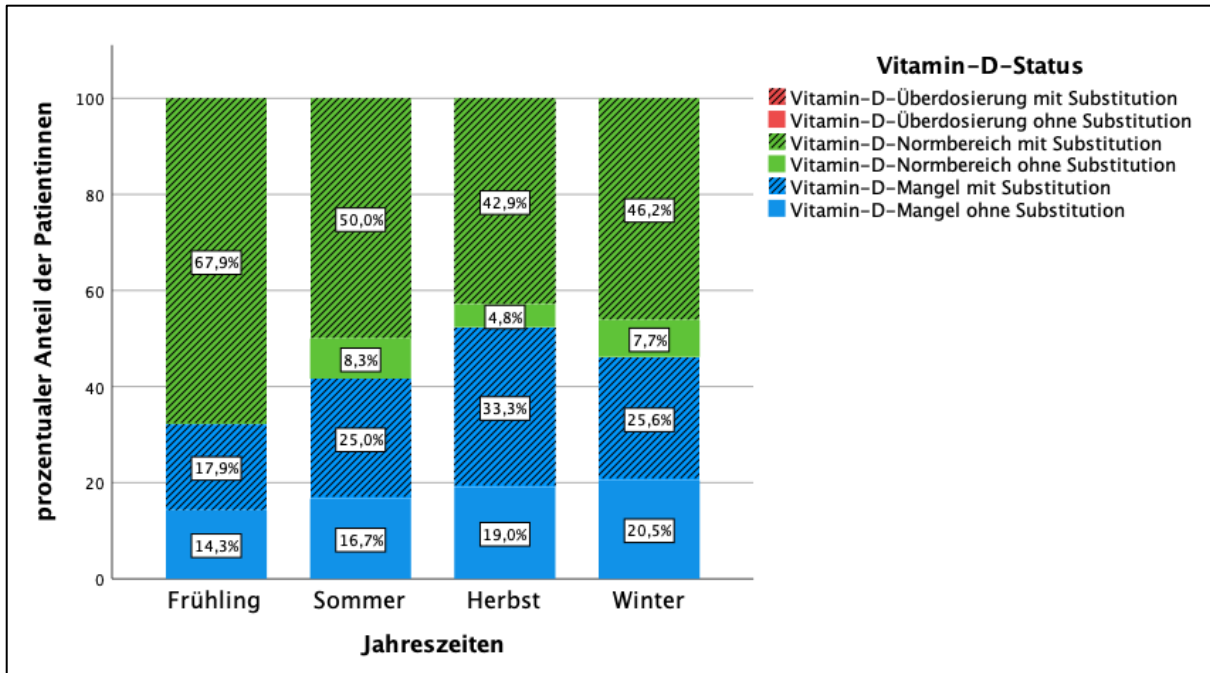


Abbildung 20: Vitamin-D-Status je Jahreszeit zum Zeitpunkt der A-Messung

Tabelle 22: 25(OH)D-Serumspiegel (Median (Minimum – Maximum)) in Abhängigkeit von Jahreszeit und Substitution zum Zeitpunkt der A-Messung

Jahreszeiten	Substitution	Anzahl	25(OH)D-Serumspiegel (ng/ml)
Frühling	nein	4	21,8 (12,2 – 29,0)
	ja	24	38,0 (17,2 – 84,4)
Sommer	nein	3	27,8 (11,2 – 32,8)
	ja	9	33,3 (17,8 – 65,0)
Herbst	nein	5	25,2 (20,0 – 38,6)
	ja	16	31,9 (18,9 – 50,3)
Winter	nein	11	18,9 (8,8 – 39,4)
	ja	28	33,6 (11,9 – 69,9)

4. Ergebnisse

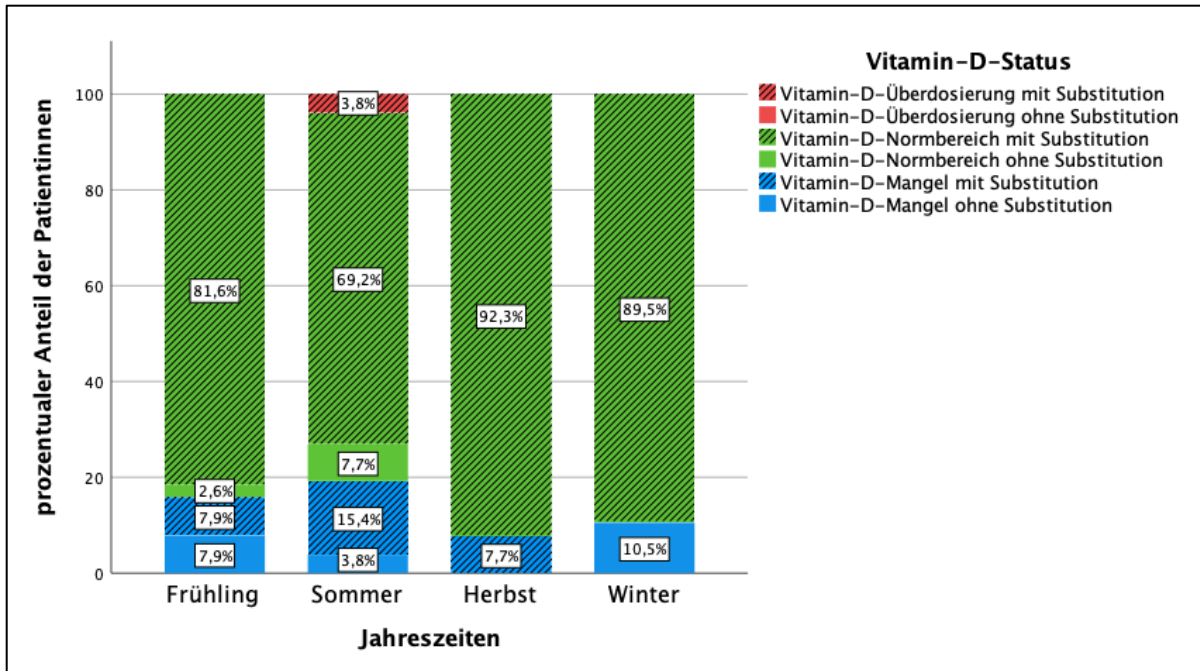


Abbildung 21: Vitamin-D-Status je Jahreszeit zum Zeitpunkt der B-Messung

Tabelle 23: 25(OH)D-Serumspiegel (Median (Minimum – Maximum)) in Abhängigkeit von Jahreszeit und Substitution zum Zeitpunkt der B-Messung

Jahreszeiten	Substitution	Anzahl	25(OH)D-Serumspiegel (ng/ml)
Frühling	nein	4	21,6 (14,5 – 30,8)
	ja	34	42,8 (25,8 – 93,1)
Sommer	nein	3	37,3 (14,6 – 47,6)
	ja	23	37,8 (20,9 – 124,0 ¹⁾)
Herbst	nein	0	-
	ja	13	41,8 (24,4 – 66,8)
Winter	nein	2	22,6 (18,8 – 26,3)
	ja	17	41,3 (30,0 – 69,1)

¹⁾ Eine Patientin erreichte eine Überdosierung von 124,0 ng/ml durch die wöchentliche Einnahme von 140.000 I.E. Vitamin D in Eigenregie entgegen jeglichen Empfehlungen (rot schraffiert in Abbildung 21).

4. Ergebnisse

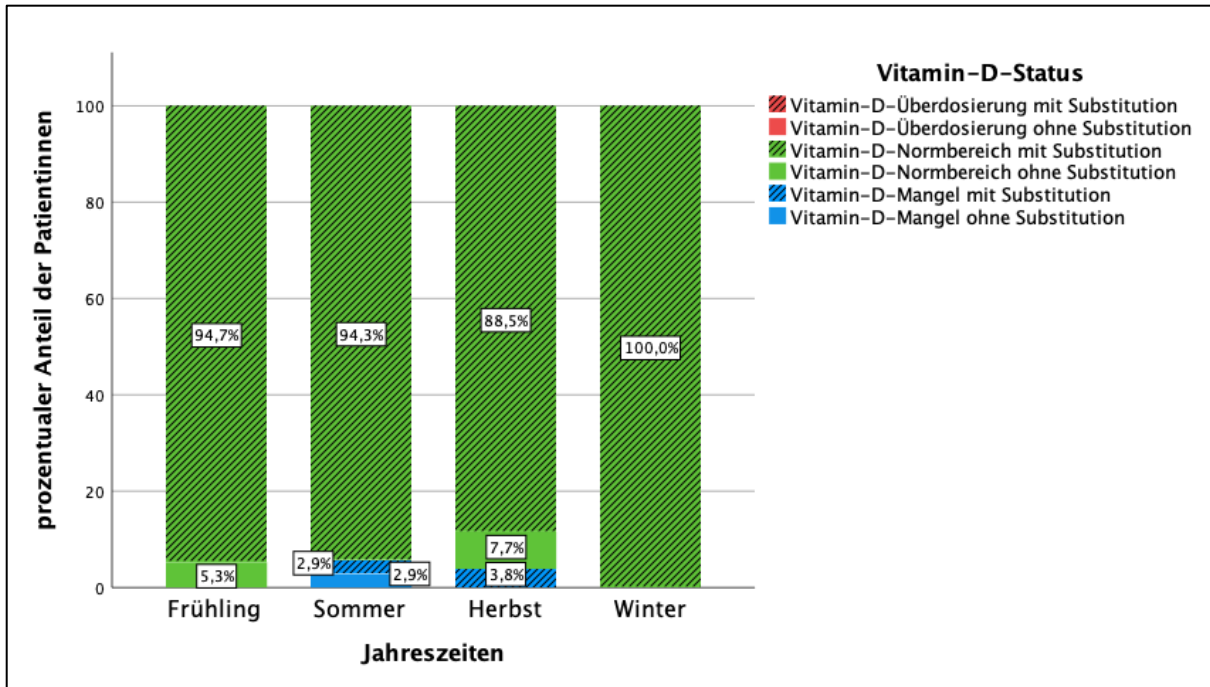


Abbildung 22: Vitamin-D-Status je Jahreszeit zum Zeitpunkt der C-Messung

Tabelle 24: 25(OH)D-Serumspiegel (Median (Minimum – Maximum)) in Abhängigkeit von Jahreszeit und Substitution zum Zeitpunkt der C-Messung

Jahreszeiten	Substitution	Anzahl	25(OH)D-Serumspiegel (ng/ml)
Frühling	nein	1	57,2
	ja	18	47,3 (34,7 – 85,6)
Sommer	nein	1	29,3
	ja	34	49,7 (29,3 – 76,7)
Herbst	nein	2	49,6 (32,6 – 66,5)
	ja	24	53,0 (24,4 – 89,3)
Winter	nein	0	-
	ja	12	43,7 (31,2 – 77,9)

4. Ergebnisse

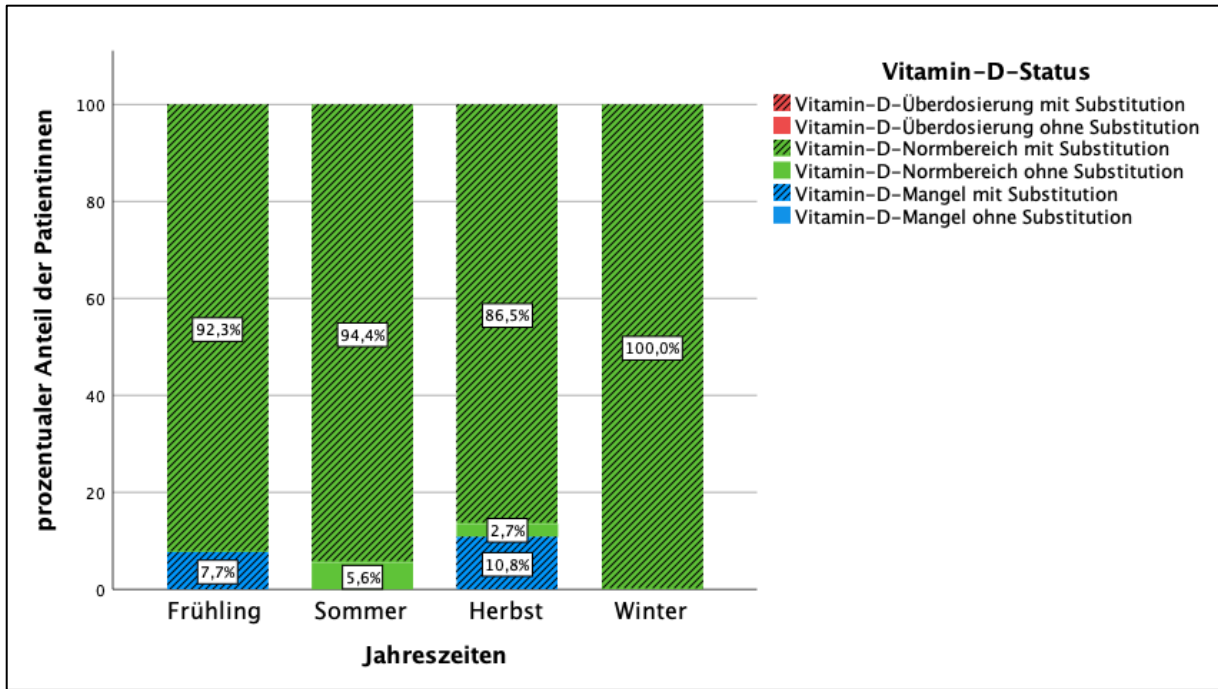


Abbildung 23: Vitamin-D-Status je Jahreszeit zum Zeitpunkt der Abschlussmessung

Tabelle 25: 25(OH)D-Serumspiegel (Median (Minimum – Maximum)) in Abhängigkeit von Jahreszeit und Substitution zum Zeitpunkt der Abschlussmessung

Jahreszeiten	Substitution	Anzahl	25(OH)D-Serumspiegel (ng/ml)
Frühling	nein	0	-
	ja	13	52,3 (27,8 – 71,9)
Sommer	nein	1	33,7
	ja	17	50,6 (35,0 – 69,0)
Herbst	nein	1	30,6
	ja	36	45,2 (22,0 – 71,7)
Winter	nein	0	-
	ja	23	48,9 (30,2 – 76,7)

4. Ergebnisse

In **Abbildung 24** wird ersichtlich, dass der 25(OH)D-Serumspiegel durch Substitution von Messzeitpunkt zu Messzeitpunkt immer mehr in den Normbereich (30–100 ng/ml) rückte. Während bei den ersten beiden Messzeitpunkten noch viele 25(OH)D-Serumwerte (teils trotz Substitution) außerhalb des Normbereichs lagen, konzentrierten sich die 25(OH)D-Serumwerte bei der B-, C- und D-Messung im unteren bis mittleren Normbereich.

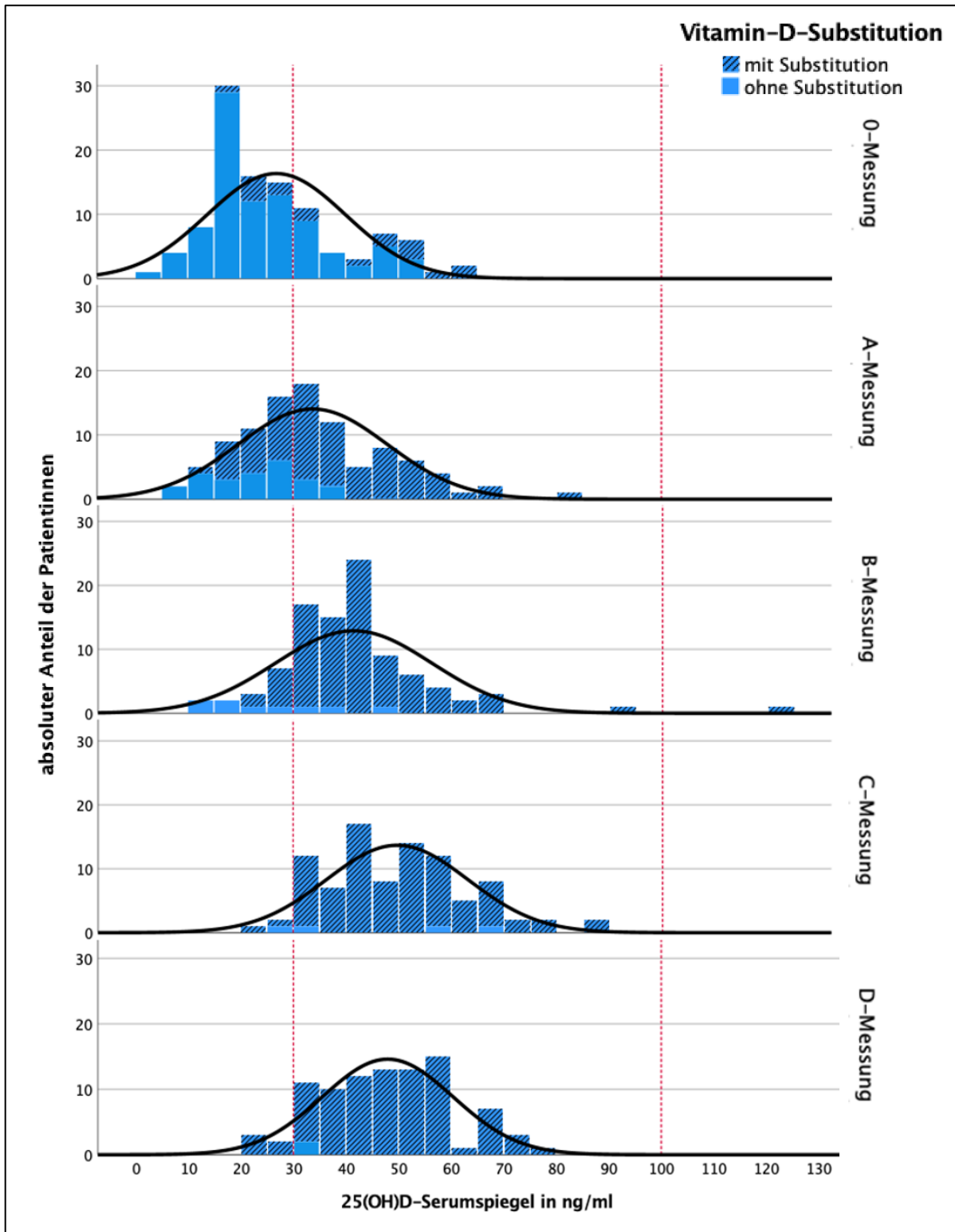


Abbildung 24: 25(OH)D-Serumspiegel zu allen fünf Messzeitpunkten (Normbereich 30–100 ng/ml)

Regressionsanalyse

Die 25(OH)D-Serumwerte im Sommer dienen als Referenzvariable.

Bei der 0-Messung konnte ein hoch signifikanter Einfluss der Jahreszeit auf den 25(OH)D-Serumspiegel bei Patientinnen ohne Substitution (n = 89) festgestellt werden ($p < 0,001^{**}$). Patientinnen, deren 25(OH)D-Serumspiegel im Frühling gemessen wurde, hatten einen um 11,3 ng/ml signifikant niedrigeren Serumspiegel als die Patientinnen im Sommer ($p = 0,004^*$, $b = -11,3$). Patientinnen, deren 25(OH)D-Serumspiegel im Herbst gemessen wurde, hatten einen um 6,1 ng/ml signifikant niedrigeren ($p = 0,035^*$, $b = -6,1$) und Patientinnen, deren 25(OH)D-Serumspiegel im Winter gemessen wurde, einen um 13,5 ng/ml hoch signifikant niedrigeren Serumspiegel ($p < 0,001^{**}$, $b = -13,5$) als Patientinnen im Sommer.

Betrachtet man im Vergleich die Patientinnen mit Substitution bei der 0-Messung, war der Einfluss der Jahreszeiten nicht signifikant ($p = 0,97$) und es ergaben sich folgende Ergebnisse: Die 25(OH)D-Serumspiegel waren im Frühling um 7,6 ng/ml niedriger ($p = 0,67$, $b = -7,6$), im Herbst um 2,4 ng/ml niedriger ($p = 0,86$, $b = -2,4$) und im Winter um 3,4 ng/ml niedriger ($p = 0,81$, $b = -3,4$) als die 25(OH)D-Serumspiegel der Patientinnen im Sommer. Diese Unterschiede waren jeweils nicht signifikant.

Auch bei der D-Messung zeigte sich bei den Patientinnen mit Substitution kein signifikanter jahreszeitlicher Einfluss auf den 25(OH)D-Serumspiegel ($p = 0,469$). Patientinnen, deren 25(OH)D-Serumspiegel im Frühling gemessen wurde, hatten einen nahezu ähnlichen Serumspiegel ($p = 0,93$, $b = -0,38$) wie die Patientinnen im Sommer. Im Herbst waren die 25(OH)D-Serumwerte um 5,0 ng/ml niedriger ($p = 0,17$, $b = -5,0$) und im Winter um 2,9 ng/ml niedriger ($p = 0,47$, $b = -2,9$) als die 25(OH)D-Serumwerte im Sommer. Keiner dieser drei Werte erreichte eine statistische Signifikanz.

4.2.2. Vitamin-D-Substitution

Auch die Vitamin-D-Substitution der Patientinnen wurde im Hinblick auf die Häufigkeit, die Präparate und die Dosierung genauer untersucht. Die Ergebnisse werden in den nachfolgenden **Tabellen 26, 27 und 28** dargestellt.

Tabelle 26: Häufigkeit der Vitamin-D-Substitution und eines Vitamin-D-Mangels unter 30 ng/ml trotz Substitution zu allen fünf Messzeitpunkten

Messungen	Häufigkeit der Substitution	Vitamin-D-Mangel trotz Substitution
0	19 von 110 (17,3 %)	7 von 19 (36,8 %)
A	77 von 101 (76,2 %)	24 von 77 (31,2 %)
B	87 von 96 (91,6 %)	8 von 87 (9,2 %) ¹⁾
C	88 von 92 (95,7 %)	2 von 88 (2,3 %)
D	89 von 91 (97,8 %)	5 von 89 (5,6 %)

¹⁾ 1 von 87 (1,1 %) erreichte eine Vitamin-D-Überdosierung von 124,0 ng/ml.

Bei der Basismessung substituierten bereits 19 von 110 Patientinnen ein Vitamin-D-Präparat, von denen jedoch noch 36,8 % einen Vitamin-D-Mangel unter 30 ng/ml aufwiesen. Nach drei Monaten substituierten ca. 3/4 der Patientinnen Vitamin D. Zu diesem Zeitpunkt belief sich der Vitamin-D-Mangel unter 30 ng/ml unter den Substituierenden bei ca. 1/3. Nach einem Jahr (D-Messung) waren es insgesamt 97,8 % der Patientinnen, die aufgrund eines Vitamin-D-Mangels unter 30 ng/ml ein Vitamin-D-Präparat substituierten, und 5,6 % von ihnen hatten trotz Substitution noch einen Vitamin-D-Mangel unter 30 ng/ml (siehe **Tabelle 26**).

In **Tabelle 27** und **28** sind die verschiedenen Vitamin-D-Präparate, deren Dosierungen und die Anzahl der Patientinnen dargestellt, die das jeweilige Vitamin-D-Präparat einnahmen.

4. Ergebnisse

Tabelle 27 Häufigkeit der Substitution des Vitamin-D-Präparats Dekristol und dessen Dosierung zu allen fünf Messzeitpunkten

Dekristol-Dosierung	Messungen				
	0	A	B	C	D
20.000 I.E. 1x/Woche	6 (31,6 %)	45 (58,4 %)	52 (59,8 %)	56 (63,6 %)	64 (71,9 %)
20.000 I.E. 2x/Woche	1 (5,3 %)	9 (11,7 %)	11 (12,6 %)	16 (18,2 %)	15 (16,9 %)
20.000 I.E. 3x/Woche	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	5 (5,7 %)	3 (3,4 %)	1 (1,1 %)
20.000 I.E. alle 2–3 Wochen	2 (10,5 %)	1 (1,3 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
2.000 I.E. 1x/Woche	1 (5,3 %)	2 (2,6 %)	2 (2,3 %)	1 (1,1 %)	0 (0,0 %)
4.000 I.E. alle 2 Tage	1 (5,3 %)	1 (1,3 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)

Tabelle 28: Häufigkeit der Substitution anderer Vitamin-D-Präparate und deren Dosierung zu allen fünf Messzeitpunkten

andere Supplemente	Messungen				
	0	A	B	C	D
LaVita-Saft 1 Esslöffel = 400 I.E./Tag	1 (5,3 %)	2 (2,6 %)	2 (2,3 %)	3 (3,4 %)	4 (4,5 %)
Dr. Jacob forte 10 Tropfen = 20.000 I.E./Tag	0 (0,0 %)	1 (1,3 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Sinekrin 2 Tabletten = 400 I.E./Tag	1 (5,3 %)	1 (1,3 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)	2 (2,2 %)
Ideos (+ 1 g Calcium) 2 Tabletten = 800 I.E./Tag	1 (5,3 %)	8 (10,4 %)	7 (8,0 %)	5 (5,7 %)	7 (7,9 %)
keine Präparatangabe 1.000 I.E./Tag	2 (10,5 %)	2 (2,6 %)	2 (2,3 %)	3 (3,4 %)	0 (0,0 %)
keine Präparatangabe 2.000 I.E./Tag	0 (0,0 %)	5 (6,5 %)	3 (3,4 %)	2 (2,3 %)	0 (0,0 %)
keine Präparatangabe 2.500 I.E./Tag	0 (0,0 %)	1 (1,3 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
keine genaue Angabe	5 (26,3 %)	4 (5,2 %)	2 (2,3 %)	1 (1,1 %)	4 (4,5 %)

4. Ergebnisse

In den **Tabellen 27** und **28** wird ersichtlich, dass Dekristol mit steigendem Anteil das am häufigsten verwendete Vitamin-D-Präparat war (mit 20.000 I.E. einmal pro Woche, gefolgt von Dekristol 20.000 I.E. zweimal pro Woche). Grund dafür war, dass dieses Präparat den Patientinnen im Rahmen der Studie bei einem Vitamin-D-Mangel unter 30 ng/ml verschrieben wurde. Hatten Patientinnen bereits bei der Basismessung eine andere Vitamin-D-Medikation, wurde diese beibehalten. Einige Patientinnen substituierten zusätzlich zu den reinen Vitamin-D-Präparaten auch Nahrungsergänzungsmittel (z.B. La-Vita-Saft, Sinekrin), die unter anderem auch Vitamin D enthalten.

Die höchste Dosierung eines Vitamin-D-Präparats in der vorliegenden Studie erreichte eine Patientin mit 140.000 I.E. pro Woche, indem sie täglich 10 Tropfen „Dr. Jacob forte“ einnahm, was 20.000 I.E. pro Tag entspricht. Diese Dosierung nahm sie in Eigenregie gegen jegliche Empfehlungen ein. Sie erreichte damit einmalig einen erhöhten 25(OH)D-Serumspiegel von 124,0 ng/ml bei der B-Messung im Monat August. Bei der A-Messung im Monat Mai lag ihr 25(OH)D-Serumspiegel im oberen Normbereich bei 84,4 ng/ml und bei den letzten beiden Messungen in den Monaten Dezember und März lag ihr 25(OH)D-Serumspiegel im mittleren Normbereich bei 66,9 und 66,2 ng/ml.

Die höchste im Rahmen der Studie verschriebene Dosierung lag bei 60.000 I.E. pro Woche (dreimal Dekristol 20.000 I.E.). Nachdem wiederholt ein niedriger 25(OH)D-Serumspiegel unter 30 ng/ml gemessen wurde, wurde die Dosierung nach und nach bis auf maximal dreimal Dekristol 20.000 I.E. pro Woche gesteigert, bis der 25(OH)D-Serumspiegel im Normbereich lag. Keine der Patientinnen, die dreimal Dekristol 20.000 I.E. pro Woche einnahm, erreichte eine Überdosierung.

Vergleicht man die 25(OH)D-Serumwerte der Patientinnen, die ein Vitamin-D-Präparat einnahmen, mit den 25(OH)D-Serumspiegel von jenen, die kein Vitamin-D-Präparat einnahmen, ergab sich bei den ersten drei Messungen ein hoch signifikanter Unterschied (jeweils $p < 0,001^{**}$). Bei der C- und D-Messung substituierten bereits so viele Patientinnen Vitamin D, sodass die Gruppe der „Nicht-Substituierenden“ so klein war, dass die Berechnung eines p-Werts mittels Mann-Whitney-U-Test nicht sinnvoll war ($n = 4$ und $n = 2$).

Der 25(OH)D-Serumspiegel korrelierte moderat ($r_0 = 0,351$; $r_A = 0,525$; $r_B = 0,511$; $r_C = 0,460$; $r_D = 0,356$) und hoch signifikant ($p < 0,001^{**}$) mit der Dosierung zu allen fünf Messzeitpunkten: Je höher die Dosierung (in I.E. pro Woche), desto höher der Serumspiegel. Die Vitamin-D-Dosierung korrelierte zu keinem der Messzeitpunkte mit einem der Parameter der Körperanalysewaage (u.a. Gewicht, BMI, Körperfettanteil) signifikant ($p \geq 0,05$).

4.2.3. Vitamin-D-Fragebogen

Der – im Material- und Methodenteil vorgestellte und sich im **Anhang** befindende – Vitamin-D-Fragebogen orientiert sich an den Aussagen und Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung. Die Empfehlungen der DGE sind ausführlich in **Abbildung 3** dargestellt.

Insgesamt 91 der 110 Patientinnen (82,7 %) füllten im Verlauf der Studie den Fragebogen zur Sonnenlichtexposition und Ernährung aus. Insgesamt 90 der 91 Patientinnen (98,8 %) wussten, dass UV-Strahlung für die Bildung von Vitamin D in der Haut erforderlich ist. 41 der 91 Patientinnen (45,1 %) gaben an, aus diesem Grund mehr Zeit in der Sonne zu verbringen. Dennoch waren auch 90 der 91 Patientinnen (98,8 %) darüber informiert, dass Sonneneinstrahlung auch zu genetischen Schäden und zur Entstehung von Hautkrebs führen kann, und 52 der 91 Patientinnen (57,1 %) gaben an, dass sie aufgrund dieses Wissens weniger Zeit in der Sonne verbringen. Bezüglich des Hauttyps gaben 49 der 91 Patientinnen (53,8 %) selbst-einschätzend an, zum Hauttyp I/II zu gehören (helle Hautfarbe, rote oder blonde Haare, blaue oder grüne Augen). Insgesamt 42 der 91 Patientinnen (46,2 %) ordneten sich dem Hauttyp III zu (mittlere Hautfarbe, dunkle Haare, braune Augen).

Tabelle 29 stellt den Median, das Minimum und das Maximum der 25(OH)D-Serumwerte zum Zeitpunkt der Basismessung in Bezug auf den Hauttyp der Patientinnen dar.

Tabelle 29: Hauttyp und 25(OH)D-Serumspiegel (Median (Minimum – Maximum) zum Zeitpunkt der Basismessung

Hauttyp	Anzahl	25(OH)D-Serumspiegel (ng/ml)	Vitamin-D-Mangel	Mann-Whitney-U-Test
Patientinnen <u>ohne</u> Substitution				
Hauttyp I/II	40	21,2 (4,8 – 53,2)	67,5 % von 40	p = 0,752
Hauttyp III	33	21,5 (11,3 – 51,1)	78,8 % von 33	
Patientinnen <u>mit</u> Substitution				
Hauttyp I/II	9	45,7 (23,3 – 53,9)	33,3 % von 9	p = 0,536
Hauttyp III	7	42,5 (20,3 – 64,7)	28,6 % von 7	
gesamt				
Hauttyp I/II	49	24,9 (4,8 – 53,9)	61,2 % von 49	p = 0,776
Hauttyp III	40	23,9 (11,3 – 64,7)	70,0 % von 40	

4. Ergebnisse

Zwar konnte deskriptiv gezeigt werden, dass Patientinnen mit Hauttyp III ohne Substitution mit einer Differenz von ca. 11 %-Punkten häufiger einen Vitamin-D-Mangel hatten als Patientinnen mit Hauttyp I/II ohne Substitution. Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den 25(OH)D-Serumspiegeln der beiden Gruppen „Hauttyp I und II“ versus „Hauttyp III“ gefunden werden, unabhängig davon, ob die Patientinnen Vitamin D substituierten oder nicht substituierten.

Die tägliche Sonnenexposition, die Verwendung von Sonnenschutzmitteln und die Vermeidung von Sonnenstunden in der Mittagszeit sind in den **Tabellen 30** und **31** dargestellt. Aufgrund sehr geringer Fallzahlen (z.B. n = 3) sind die medianen 25(OH)D-Serumwerte nicht aussagekräftig und werden nicht in den beiden Tabellen angegeben.

Tabelle 30: *Tägliche Sonnenexposition (orientiert an den Empfehlungen der DGE)*

Frühling	Anzahl	Anteil
< 10 Minuten	25	27,5 %
10 – 20 Minuten	26	28,6 %
15 – 25 Minuten	12	13,2 %
25 – 50 Minuten	19	20,9 %
> 50 Minuten	9	9,9 %
Sommer		
< 5 Minuten	16	17,6 %
5 – 10 Minuten	17	18,7 %
10 – 15 Minuten	15	16,5 %
15 – 30 Minuten	17	18,7 %
> 30 Minuten	26	28,6 %
Herbst		
< 10 Minuten	21	23,1 %
10 – 20 Minuten	22	24,2 %
15 – 25 Minuten	12	13,2 %
25 – 50 Minuten	25	27,5 %
> 50 Minuten	11	12,1 %
Winter		
< 10 Minuten	35	38,5 %
10 – 20 Minuten	17	18,7 %
15 – 25 Minuten	15	16,5 %
25 – 50 Minuten	16	17,6 %
> 50 Minuten	8	8,8 %

4. Ergebnisse

Der 25(OH)D-Serumwert jeder Patientin (ohne Substitution) von der Basismessung wurde mit der subjektiv angegebenen täglichen Sonnen-Aufenthaltsdauer in der Jahreszeit korreliert, in der der jeweilige 25(OH)D-Serumwert gemessen wurde. Es ergaben sich folgende Werte:

Frühling (n = 10): $r = -0,127$; $p = 0,726$

Sommer (n = 16): $r = 0,086$; $p = 0,751$

Herbst (n = 33): $r = 0,043$; $p = 0,811$

Winter (n = 14): $r = 0,526$; $p = 0,053(*)$

In den Frühlings-, Sommer- und Herbstmonaten ergaben sich keine signifikanten Korrelationen. Im Winter konnte eine moderate, positive Korrelation festgestellt werden mit einem p-Wert von 0,053(*). Tendenziell hatten Patientinnen, die sich im Winter nur wenige Minuten draußen aufhielten, einen niedrigeren 25(OH)D-Serumwert als jene, die sich im Winter längere Zeit draußen aufhielten.

Tabelle 31: Nutzung von Sonnenschutz (Sonnenscreme, lange Kleidung, Schatten) und Vermeiden von Sonnenstunden in der Mittagszeit (von 12 – 16 Uhr)

Jahreszeiten	Nutzung von Sonnenschutz		Vermeiden von Sonnenstunden in der Mittagszeit (12 – 16 Uhr)	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Frühling				
Nie	50	54,9 %	52	57,1 %
1 – 3 Tage / Woche	21	23,1 %	11	12,1 %
3 – 6 Tage / Woche	6	6,6 %	6	6,6 %
Täglich	14	15,4 %	22	24,2 %
Sommer				
Nie	6	6,6 %	15	16,5 %
1 – 3 Tage / Woche	32	35,2 %	23	25,3 %
3 – 6 Tage / Woche	22	24,2 %	19	20,9 %
Täglich	31	34,1 %	34	37,4 %
Herbst				
Nie	49	53,8 %	52	57,1 %
1 – 3 Tage / Woche	25	27,5 %	15	16,5 %
3 – 6 Tage / Woche	8	8,8 %	4	4,4 %
Täglich	9	9,9 %	20	22,0 %
Winter				
Nie	69	75,8 %	62	68,1 %
1 – 3 Tage / Woche	11	12,1 %	7	7,7 %
3 – 6 Tage / Woche	4	4,4 %	6	6,6 %
Täglich	7	7,7 %	16	17,6 %

4. Ergebnisse

Insgesamt 53 der 91 Patientinnen, die den Fragebogen ausfüllten, hatten ihre Basismessung und somit auch ihre Blutentnahme in den Monaten Oktober bis März, in denen die Sonnenbestrahlung laut DGE in Deutschland nicht stark genug ist, um eine ausreichende Vitamin-D-Synthese zu gewährleisten (Gruppe 1). Von den restlichen 38 Patientinnen erfüllten 23 die Empfehlungen der DGE (Gruppe 2). Von diesen 23 Patientinnen hatten 12 einen im Normbereich liegenden 25(OH)D-Serumspiegel, wovon wiederum vier ein Vitamin-D-Präparat substituierten. Von den 15 Patientinnen, die die DGE-Empfehlungen nicht einhielten, obwohl es möglich gewesen wäre (Gruppe 3), hatten acht einen im Mangelbereich liegenden 25(OH)D-Serumwert. Bei zwei Patientinnen konnte der 25(OH)D-Serumspiegel bei der 0-Messung nicht ermittelt werden. Die Zahl in Klammern gibt die Anzahl der Patientinnen an, die Vitamin D substituierten (siehe **Abbildung 25**). Die DGE-Empfehlungen sind in **Abbildung 3** veranschaulicht.

Tabelle 32: Einteilung der Patientinnen in Gruppen anhand der DGE-Empfehlungen und deren mediane 25(OH)D-Serumspiegel (Median (Minimum – Maximum))

Gruppen	Zeitpunkt der Basismessung	Definition	25(OH)D-Serumspiegel (ng/ml)	Kruskal-Wallis-Test
1 (n = 53)	Oktober bis März	Einhaltung der DGE-Empfehlung nicht möglich	20,2 (4,8 – 62,7)	p = 0,011*
2 (n = 23)	April bis September	Einhaltung der DGE-Empfehlung	32,6 (9,8 – 64,7)	
3 (n = 15)	April bis September	Nicht-Einhaltung der DGE-Empfehlung	29,6 (11,3 – 51,1)	

Vergleicht man die 25(OH)D-Serumwerte der drei oben genannten Gruppen (siehe **Tabelle 32**), so ergibt sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,011^*$).

Beim paarweisen Vergleich der Gruppen 1 und 2 ergab sich ein tendenzieller Unterschied mit einem p-Wert von 0,050(*). Patientinnen der Gruppe 1, die die DGE-Empfehlungen jahreszeitlich bedingt nicht einhalten konnten, hatten demnach einen tendenziell niedrigeren 25(OH)D-Serumspiegel als die Patientinnen, die die DGE-Empfehlungen eingehalten haben (Gruppe 2).

4. Ergebnisse

Beim paarweisen Vergleich der Gruppen 1 und 3 lag erneut eine Tendenz mit einem p-Wert von 0,081(*) vor. Demnach hatten Patientinnen der Gruppe 1, die die DGE-Empfehlungen jahreszeitlich bedingt nicht einhalten konnten, einen tendenziell niedrigeren 25(OH)D-Serumspiegel als Patientinnen der Gruppe 3, die die DGE-Empfehlungen nicht eingehalten haben, obwohl der Zeitpunkt der Bestimmung des 25(OH)D-Serumspiegels in den Monaten April bis September lag.

Der Vergleich der Patientinnen der Gruppen 2 und 3 ergab keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,588$). Die medianen 25(OH)D-Serumspiegel dieser beiden Gruppen lagen nah beieinander (32,6 ng/ml und 29,6 ng/ml).

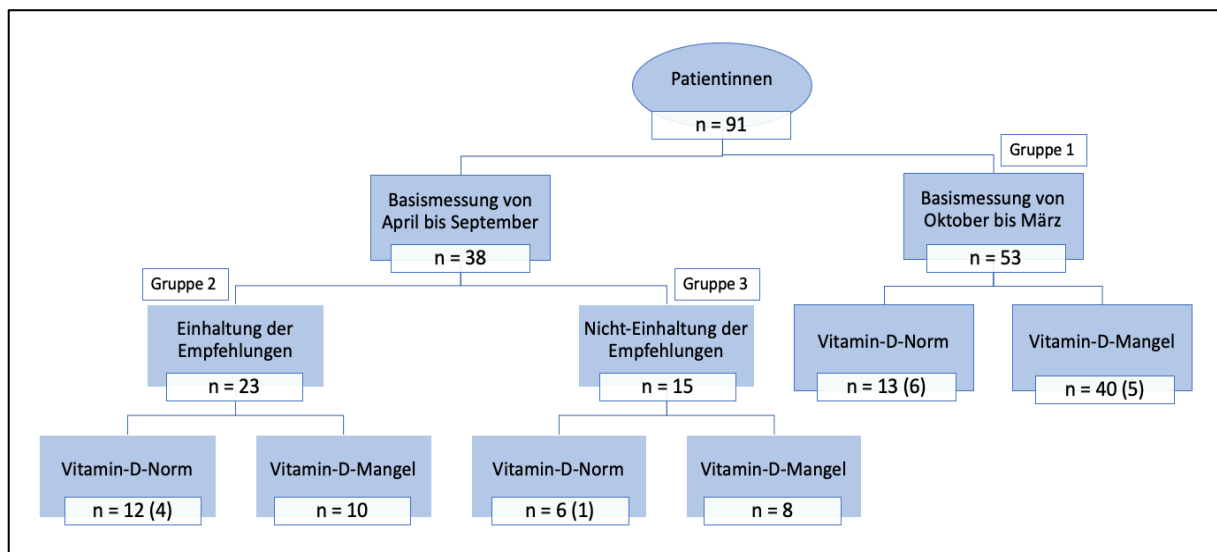


Abbildung 25: Vitamin-D-Status bei Einhaltung bzw. Nicht-Einhaltung der DGE-Empfehlungen bezüglich der Sonnenexposition (in Klammern sind Patientinnen mit Substitution angegeben)

4. Ergebnisse

Tabelle 33 stellt dar, an wie vielen Tagen pro Monat die Patientinnen die genannten Vitamin D-haltigen Lebensmittel zu sich genommen haben.

Tabelle 33: Aufnahme Vitamin-D-haltiger Lebensmittel (Mittelwert \pm Standardabweichung)

Lebensmittel	monatliche Aufnahme der Lebensmittel (Tage/Monat)
Hering / Forelle / Lachs	3,4 \pm 2,6
Makrele / Thunfisch	2,0 \pm 2,1
Eier / Margarine	13,3 \pm 7,6
Sahne / Gouda / Butter	16,7 \pm 10,4
Vollmilch / Quark / Joghurt	18,4 \pm 9,5
Pfifferlinge / Champignons / Steinpilze	4,2 \pm 4,3
Rinder- / Kalbsleber	0,4 \pm 0,9
Lebertran	0
Wein / Sekt	3,9 \pm 5,9

An mehr als der Hälfte der Tage in einem Monat (Mittelwert) wurden von den Patientinnen Milchprodukte wie Sahne, Gouda und Butter sowie Vollmilch, Quark und Joghurt verzehrt. Selten bis gar nicht wurden Lebertran, Rinder- und Kalbsleber verzehrt.

Die 25(OH)D-Serumwerte von denjenigen Patientinnen, die bei der Basismessung kein Vitamin D substituierten, korrelierten mit keinem der Lebensmittel signifikant, außer mit Sahne, Gouda und Butter. Hier fand sich eine hoch signifikante, moderate negative Korrelation ($p = 0,007^*$; $r = -0,315$). Je öfter die Patientinnen Sahne, Gouda und Butter zu sich nahmen, desto niedriger war der 25(OH)D-Serumspiegel. Zwischen dem Körperfettanteil und dem Verzehr von Sahne, Gouda und Butter ergab sich keine signifikante Korrelation ($p \geq 0,05$).

5. Diskussion

5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Ein Ziel der BeGyn-Studie war es, den Zusammenhang zwischen den 25(OH)D-Serumspiegel der Patientinnen und deren Brustkrebserkrankung genauer zu untersuchen. Dabei fokussierte sich die vorliegende Arbeit vor allem auf die Fragestellung, ob und inwiefern der 25(OH)D-Serumspiegel mit verschiedenen Prognose- und Lebensstilfaktoren von Brustkrebs in Verbindung steht und somit die Brustkrebserkrankung beeinflusst. Weitere Untersuchungsschwerpunkte lagen darin, die Auswirkungen der Vitamin-D-Substitution auf die 25(OH)D-Serumspiegel und den Verlauf der 25(OH)D-Serumspiegel innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung unter Therapie genauer zu betrachten.

Die Ergebnisse der Studie werden im Folgenden zusammenfassend aufgeführt:

Es konnte gezeigt werden, dass mehr als zwei Drittel (68,5 %) der untersuchten Brustkrebspatientinnen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung an einem Vitamin-D-Mangel litten. Die mediane Vitamin-D-Serumkonzentration aller Patientinnen lag zum Zeitpunkt der 0-Messung bei 24,2 ng/ml und damit unter dem empfohlenen Grenzwert von 30 ng/ml [75,82]. Berücksichtigt man nur die Patientinnen ohne Substitution, so litten 74,4 % an einem Vitamin-D-Mangel und der mediane 25(OH)D-Serumspiegel betrug bei ihnen sogar nur 21,5 ng/ml.

Insgesamt 19 Patientinnen nahmen zum Zeitpunkt der ersten Messung ein Vitamin-D-Präparat ein, von denen trotzdem noch sieben Patientinnen einen Vitamin-D-Mangel aufwiesen. Nur eine Patientin lag mit 124,0 ng/ml bei der B-Messung einmalig über der empfohlenen Obergrenze von 100 ng/ml, da sie in Eigenregie entgegen jeglichen Empfehlungen wöchentlich 140.000 I.E. Vitamin D einnahm. Im Verlauf der Studie stiegen die Vitamin-D-Serumwerte unter regelmäßigen Kontrollen und individueller Anpassung der Vitamin-D-Dosierung stetig an und der mediane 25(OH)D-Serumspiegel betrug am Ende des Studienjahres 48,1 ng/ml. Insgesamt konnte dadurch der Anteil der Patientinnen mit Vitamin-D-Mangel innerhalb des Studienjahres von 68,5 % auf 5,5 % gesenkt werden. Bei der Abschlussmessung substituierten 89 von 91 Patientinnen Vitamin D. Darunter am häufigsten vertreten war das im Rahmen der Studie verschriebene Vitamin-D-Präparat „Dekristol“ 20.000 I.E., welches bei der D-Messung von 71,9 % der Patientinnen einmal pro Woche, von 16,9 % der Patientinnen zweimal pro Woche und von 1,1 % der Patientinnen dreimal pro Woche eingenommen wurde. Außerdem konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit Substitution in Abhängigkeit von der Dosierung einen signifikant höheren Vitamin-D-Serumspiegel aufwiesen als jene Patientinnen ohne Einnahme eines Vitamin-D-Präparats ($p < 0,001^{**}$). Obwohl das Einnehmen eines Vitamin-D-Präparates zu einem signifikanten Anstieg des 25(OH)D-Serumspiegels führt, gab es zu allen fünf Messzeitpunkten Patientinnen, die trotz Substitution einen Vitamin-D-Mangel aufwiesen. Die-

ser Anteil der Patientinnen konnte von 36,8 % bei der Basismessung durch regelmäßige Kontrollen des 25(OH)D-Serumspiegels und individueller Anpassung der Dosierung auf 5,6 % bei der Abschlussmessung gesenkt werden.

Es konnte des Weiteren gezeigt werden, dass Patientinnen mit mäßigem Vitamin-D-Mangel (≤ 20 ng/ml) seltener triple-negativen Brustkrebs ($p = 0,030^*$), aber häufiger Luminal-B-Karzinome hatten ($p = 0,047^*$). Signifikante Zusammenhänge zwischen dem 25(OH)D-Serumspiegel und anderen prognostischen Faktoren der Brustkrebserkrankung (z.B. Tumorstadium, Grading) konnten nicht nachgewiesen werden.

Außerdem fiel auf, dass Patientinnen, die eine Chemotherapie bekamen, bei fast allen Messzeitpunkten sowohl einen niedrigeren medianen 25(OH)D-Serumspiegel als auch einen höheren medianen Körperfettanteil aufwiesen, als Patientinnen, die der Nicht-Chemotherapie-Gruppe angehörten (rein deskriptiv, jeweils $p \geq 0,05$). Vor allem unter Chemotherapie (A- und B-Messung), war unter den Substituierenden der mediane 25(OH)D-Serumspiegel trotz Einnahme eines Vitamin-D-Präparates am niedrigsten (33,2 ng/ml) und demnach der Anteil der Patientinnen mit Vitamin-D-Mangel relativ hoch (37,8 %).

Bei der Abschlussmessung fanden sich zudem hoch signifikante Zusammenhänge ($p < 0,001^{**}$) zwischen dem 25(OH)D-Serumspiegel und dem Körperfettanteil, dem Body-Mass-Index (BMI) bzw. dem Gewicht der Patientinnen. Außerdem konnte bei Patientinnen mit Übergewicht ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$, $p = 0,008^*$) und hohem Körperfettanteil ≥ 30 % ($p = 0,002^*$) bei der Abschlussmessung ein signifikant niedrigerer 25(OH)D-Serumspiegel nachgewiesen werden als bei Patientinnen mit Normalgewicht und einem Körperfettanteil unter 30 %. Zu diesem Zeitpunkt substituierten fast alle Patientinnen (97,9 %) Vitamin D.

5.2. Einordnung in den bisherigen Wissensstand

Vitamin D allgemein und Substitution

In der deutschen Allgemeinbevölkerung konnte in einer Studie (GNHIES98) aus den Jahren 1997 bis 1999 retrospektiv bei 57,8 % der Frauen ($n = 2.267$) ein Vitamin-D-Mangel von unter 20 ng/ml nachgewiesen werden [131]. Außerdem wurde in dieser Studie ein mittlerer 25(OH)D-Serumwert von 17,9 ng/ml bei den weiblichen Teilnehmerinnen ermittelt [73]. Weitere Veröffentlichungen – basierend auf denselben Daten – zeigten, dass 76,9 % der Frauen einen Serumspiegel von unter 30 ng/ml aufwiesen [106]. Aufgrund dieser Belege wurde in den Jahren 2008 bis 2011 eine weitere Studie (DEGS1) vom Robert Koch-Institut durchgeführt, bei der sogar bei 88,1 % der Probandinnen ein mangelhafter 25(OH)D-Serumspiegel von unter 30 ng/ml und ein durchschnittlicher 25(OH)D-Serumspiegel von nur 18,2 ng/ml gemessen werden konnte [131,137].

5. Diskussion

In unserer Studienpopulation hatten 74,4 % der nicht-substituierenden Patientinnen bei der Basismessung einen Vitamin-D-Mangel von unter 30 ng/ml. Der mittlere 25(OH)D-Serumspiegel betrug 24,3 ng/ml bei den nicht-substituierenden Patientinnen. Betrachtet man **Abbildung 18**, in der der mittlere 25(OH)D-Serumspiegel zum Zeitpunkt der Basismessung dargestellt ist, fällt auf, dass der 25(OH)D-Serumspiegel allgemein eher niedrig ausfällt und selbst in Fällen, in denen er als normal eingestuft wurde, eher in der unteren Hälfte des Normbereichs, nahe der 30 ng/ml-Grenze, lag.

Vergleicht man die prozentualen Ergebnisse der BeGyn-Studie (74,4 %) mit denen der beiden vorstehend angesprochenen Studien (GNHIES98: 76,9 %; DEGS1: 88,1 %), scheint ein Vitamin-D-Mangel insgesamt sehr verbreitet zu sein. Der Unterschied des Vitamin-D-Mangels zwischen der GNHIES98-Studie für die Jahre 1997 bis 1999 und der BeGyn-Studie ist mit 2,5 %-Punkten eher gering und daher vernachlässigbar. Ein größerer Unterschied zeigte sich beim Vergleich der Ergebnisse der BeGyn-Studie (74,4 %) mit den aktuelleren Untersuchungen der DEGS1-Studie aus den Jahren 2008 bis 2011, bei denen 88,1 % der Frauen in der Allgemeinbevölkerung einen mangelhaften Vitamin-D-Status unter 30 ng/ml aufwiesen (Unterschied von 13,7%-Punkten). In der BeGyn-Studienpopulation konnte somit bei Brustkrebspatientinnen kein erhöhter Mangel an Vitamin D im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nachgewiesen werden. Als Fazit lässt sich sagen, dass ein Vitamin-D-Mangel bei Frauen grundsätzlich sehr häufig zu sein scheint und wahrscheinlich unabhängig von einer Brustkrebserkrankung auftritt. Trotz allem sind gerade Brustkrebspatientinnen zum einen aufgrund ihres Geschlechts, zum anderen auch durch die Folgen einer Brustkrebserkrankung (Immobilisierung, endokrine Therapie (z.B. mit Aromatasehemmern), Chemo- oder Strahlentherapie sowie Knochenmetastasen) bezüglich ihrer Knochengesundheit hochgradig gefährdet [61,67,116]. Ein Anheben des Vitamin-D-Spiegels in den Normbereich bzw. regelmäßige Kontrolle des Vitamin-D-Spiegels sind deshalb bei Brustkrebspatientinnen für die Prävention von Osteoporose und Knochenfrakturen von größter Bedeutung [61,67,116].

Laut DGE ist die Sonnenbestrahlung in den Monaten Oktober bis März in Deutschland nicht stark genug, um eine angemessene Vitamin-D-Synthese durch UV-Strahlung zu gewährleisten [21]. Deswegen muss berücksichtigt werden, dass in der erwähnten DEGS1-Studie 78,8 % der Messungen in genau diesen Zeitraum fielen und der hohe Anteil des Vitamin-D-Mangels bei Frauen unter anderem auch daraus resultieren kann. In unserer Studie fanden von den insgesamt 108 Basismessungen 67 Messungen (62,0 %) ebenfalls in diesem Zeitraum statt, was allerdings einem geringeren Anteil entspricht. Neben diesem jahreszeitlichen Bezug kommt auch ein Wandel in Lebensstil und Ernährung in den letzten 12 Jahren als Erklärung für diesen Unterschied von fast 14 %-Punkten (74,4 % versus 88,1 %) in Frage. Auch ein verändertes Gesundheitsbewusstsein durch die Coronapandemie könnte ein ausschlaggebender Faktor für diesen Unterschied sein: Zwar konnte gezeigt werden, dass die körperliche

5. Diskussion

Aktivität in den Coronajahren abnahm, gleichzeitig gab es aber auch Studien, die über eine Verlagerung von Indoor- zu Outdooraktivitäten berichteten [124,144].

Betrachtet man in unserer Studienpopulation im Gegenzug den Anteil der Patientinnen mit Vitamin-D-Überdosierung, so konnte insgesamt nur eine Patientin mit einem einmalig erhöhten 25(OH)D-Serumspiegel von 124,0 ng/ml detektiert werden, die damit über dem empfohlenen oberen Grenzwert von 100 ng/ml lag. Es handelte sich dabei um eine B-Messung im Sommermonat August. Durch Sonnenstrahlung allein ist ein so hoher 25(OH)D-Serumspiegel jedoch nicht zu erreichen [21,22,75]. Dies stützt die Hypothese, dass eine Vitamin-D-Intoxikation und eine anschließende Hyperkalzämie und Hyperphosphatämie äußerst selten sind und wahrscheinlich nur durch das Einnehmen erheblicher Mengen eines Vitamin-D-Präparates entgegen jeglichen Empfehlungen, im aufgeführten Fall 140.000 I.E. pro Tag, zu erreichen sind [21,22,75]. Es verdeutlicht außerdem, dass regelmäßige Kontrollen der 25(OH)D-Serumspiegel und eine individuelle Anpassung der Supplementierung je nach Jahreszeit notwendig sind.

Insgesamt konnten im Sommer im Vergleich zu den anderen Jahreszeiten höhere Vitamin-D-Serumspiegel beobachtet werden. Bei der 0-Messung hatten Patientinnen, die kein Vitamin-D-Präparat substituierten, im Frühling einen um 11,3 ng/ml, im Herbst einen um 6,1 ng/ml und im Winter einen um 13,5 ng/ml niedrigeren 25(OH)D-Serumspiegel als im Sommer. Diese Ergebnisse erreichten statistische Signifikanz ($p < 0,05$) und stützen die Behauptung der DGE, dass vor allem in den Wintermonaten die Sonneneinstrahlung nicht genügt, um durch endogene Synthese einen ausreichenden Vitamin-D-Status zu erreichen [21]. Dabei stimmen unsere Beobachtungen auch mit früheren bevölkerungsbezogenen Veröffentlichungen überein, die saisonale Schwankungen des Vitamin-D-Serumspiegels aufgrund unterschiedlicher Sonneneinstrahlung beschreiben [71,129,131,137,151].

Außerdem kann man schlussfolgern, dass die Vitamin-D-Reserven, die man im Sommer aufbaut, nicht für die Winter- und Frühlingsmonate ausreichen. Schon im Herbst wurde im Vergleich zum Sommer ein um 6,1 ng/ml signifikant niedrigerer Serumspiegel gemessen. Der Körper ist zwar in der Lage, Vitamin-D-Reserven in Fett- und Muskelgewebe anzulegen. Diese Speicher leeren sich jedoch in den dunkleren Monaten sukzessiv, weshalb unzureichende 25(OH)D-Serumwerte vor allem im Winter und Frühjahr zu erwarten sind [133].

Ein ausreichender Vitamin-D-Serumspiegel am Ende des Sommers kann demnach einen Vitamin-D-Mangel im Winter nicht immer verhindern [67,133,151]. Dies verdeutlicht nochmals die Notwendigkeit einer routinemäßigen Vitamin-D-Überwachung und -Supplementierung, insbesondere bei hochgradig gefährdeten Krebspatientinnen und insbesondere in den Herbst- und Wintermonaten.

Betrachtet man im Vergleich die Patientinnen mit Substitution eines Vitamin-D-Präparats bei der 0-Messung ($n = 17$), so war der Einfluss der Jahreszeiten nicht signifikant ($p = 0,97$).

5. Diskussion

Ebenso zeigte sich bei der D-Messung bei den Patientinnen mit Substitution (n = 88) kein signifikanter jahreszeitlicher Einfluss auf den 25(OH)D-Serumspiegel ($p = 0,469$). Diese Feststellungen lassen vermuten, dass der jahreszeitliche Einfluss auf den 25(OH)D-Serumspiegel mit zunehmender Substitution abnimmt bzw. an Bedeutung verliert und untermauern die Annahme, dass die orale Substitution von Vitamin-D-Präparaten zum Anheben des 25(OH)D-Serumspiegels wirksamer ist als eine reine Sonnenlichtexposition [117].

Zu Beginn unserer Studie substituierten 19 Patientinnen ein Vitamin-D-Präparat, von denen trotzdem noch 38,9 % einen Vitamin-D-Mangel aufwiesen. Anamnestisch konnten einige Probandinnen keine genauen Angaben über das von ihnen eingenommene Vitamin-D-Präparat oder die Dosierung machen und im Verlauf der Gespräche wurde deutlich, dass bei manchen Probandinnen die Vitamin-D-Einnahme inkonsequent und unkritisch erfolgte und bislang laborchemisch nur einmalig bis gar nicht kontrolliert wurde.

Bei der A-Messung substituierten bereits 77 von 101 Patientinnen ein Vitamin-D-Präparat. Der Anteil der Patientinnen, die trotz Substitution noch einen Vitamin-D-Mangel unter 30 ng/ml aufwiesen, war mit 31,1 % (von 77) noch relativ hoch. Zum Zeitpunkt der C- und D-Messung hatten nur noch 9,2 % (von 87) und 2,3 % (von 88) der Substituierenden einen Vitamin-D-Mangel. Bei der Abschlussmessung nahmen 89 Patientinnen ein Vitamin-D-Präparat ein, von denen noch 5,6 % einen 25(OH)D-Mangel aufwiesen. Ein Mangel an Vitamin D konnte demnach nicht in allen Fällen durch die Einnahme von 20.000 I.E. Dekristol pro Woche behoben werden. Diese Dosierung musste in einigen Fällen auf zweimal oder dreimal 20.000 I.E. pro Woche erhöht werden, um einen ausreichenden 25(OH)D-Serumspiegel zu erreichen. Das verdeutlicht, dass das einmalige Kontrollieren des Vitamin-D-Serumspiegels und das alleinige Verschreiben eines Vitamin-D-Präparates nicht ausreichend sind. Vielmehr ist eine regelmäßige Überwachung des Vitamin-D-Spiegels durch einen Arzt notwendig, um sich der individuellen „Zieldosis“ anzunähern. Zudem können eine Aufklärung und regelmäßige Kontrollen durch einen Arzt zu einer konsequenteren Einnahme der Vitamin-D-Präparate führen. Insgesamt konnte durch dieses Prozedere der anfängliche Vitamin-D-Mangel von 68,5 % in der Studienpopulation innerhalb eines Jahres auf 5,5 % gesenkt und der mediane 25(OH)D-Serumspiegel von 24,2 auf 48,1 ng/ml gehoben werden.

Alter und Menopause

Laut dem deutschen Zentrum für Krebsregisterdaten beträgt das mittlere Erkrankungsalter bei Brustkrebs 65 Jahre [187]. In unserer Studie lag das mittlere Alter zum Diagnosezeitpunkt bei 54 Jahren. Es ist allgemein bekannt, dass zum einen im jüngeren Alter eine größere Bereitschaft besteht, an (klinischen) Studien teilzunehmen, zum anderen erfüllen ältere Patienten häufiger die Ausschlusskriterien einer Studie und sind demnach häufig unterrepräsentiert

[83,95,101,167]. Der hier vorliegende Altersunterschied von 11 Jahren lässt sich ähnlich erklären: Sowohl in unserer Studie als auch beispielsweise in einer bereits oben erwähnten, aktuellen Querschnittsstudie von 2022 (medianes Alter von 52 Jahren [150]) war das Vorhandensein von Metastasen ein Ausschlusskriterium, das vor allem ältere Patientinnen erfüllten. Auch unsere Einschlusskriterien, die beispielsweise die Nutzung eines Smartphones oder ausreichend Mobilität voraussetzten (siehe Abschnitt 3.3.2. und 3.3.3.), wurden vor allem von jüngeren Patientinnen erfüllt und hatten wahrscheinlich ebenfalls in geringem Maße eine Verjüngung unserer Studienpopulation zu Folge.

Brustkrebs wird häufig im meno- oder postmenopausalen Alter diagnostiziert [146]. Passend dazu befanden sich in unserer Studie 1,8 % der Patientinnen in der Peri- und 62,7 % der Patientinnen in der Postmenopause.

Dass vor allem ältere oder postmenopausale Frauen an einem Vitamin-D-Mangel leiden [108,123,131,137], konnte anhand unserer Beobachtungen nicht bestätigt werden. Der mediane 25(OH)D-Serumspiegel lag in der postmenopausalen Gruppe sogar 1 ng/ml höher (23,85 ng/ml) als in der prämenopausalen Gruppe (22,82 ng/ml). Dieser Unterschied war jedoch sehr gering und zeigte keine statistische Signifikanz, ebenso wie die Korrelation zwischen dem Alter der Patientinnen und dem 25(OH)D-Serumspiegel (jeweils $p \geq 0,05$). Das verdeutlicht, dass jede Frau unabhängig von Alter oder Menopause von einem Vitamin-D-Mangel betroffen sein kann.

Tumorstadium, Tumorbilologie, Tumorentität

Zwar konnte pathophysiologisch gezeigt werden, dass der aktive Metabolit des Vitamin D₃ u.a. durch seine antientzündliche und antiproliferative Wirkung zu einer verringerten Tumorentstehung beitragen kann [170]. Auch experimentelle Tier- und In-Vitro-Studien weisen auf Zusammenhänge zwischen Vitamin D und der Entstehung von Brustkrebs hin [2,15,30,81,162,173,176,177,190]. Dennoch ist die genaue Pathogenese ungeklärt und ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Entstehung von Brustkrebs und dem Vitamin-D-Spiegel noch nicht bewiesen [4]. Die Ergebnisse der BeGyn-Studie konnten keine klinischen Zusammenhänge zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und der Entstehung von Brustkrebs abbilden.

In einer systematischen Übersichtsarbeit von 2018 und in einer prospektiven Kohortenstudie von 2017 konnte ein negativer Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D-Spiegel und triple-negativem Brustkrebs beobachtet werden [165,182]. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie, bei der Patientinnen mit mäßigem Vitamin-D-Mangel (≤ 20 ng/ml) eine geringere Wahrscheinlichkeit hatten, an triple-negativem Brustkrebs zu erkranken. Allerdings hatten Patientinnen mit einem mäßigen Vitamin-D-Mangel eher Luminal-

B-Karzinome, welche aggressiver sind als Luminal-A-Karzinome. Ansonsten konnten wir keinen Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D-Serumspiegel und anderen prognostischen Faktoren (z.B. Tumorstadium, Grading) feststellen. Auch in einer bereits oben erwähnten Querschnittsstudie von 2022 fand man keinen Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Serumspiegel und den Prognosefaktoren bei nicht-metastasiertem Brustkrebs [150].

Eine mögliche Erklärung für die abweichenden Ergebnisse bezüglich des triple-negativen Brustkrebs könnte der Zeitpunkt der Blutentnahme und der Bestimmung des 25(OH)D-Spiegels sein. In der vorliegenden Studie wurde der 25(OH)D-Serumspiegel bei allen Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und noch vor Beginn einer Behandlung bestimmt. In den beiden oben zitierten Studien [165,182] war der Zeitpunkt der Blutentnahme eher uneinheitlich, was zu Abweichungen der 25(OH)D-Konzentrationen führen kann. So kann beispielsweise die Behandlung allein schon maßgeblichen Einfluss auf den Vitamin-D-Spiegel haben. Zum Beispiel erhalten Patientinnen mit aggressiven (z.B. triple-negativen Karzinomen) oder fortgeschrittenen Tumorstadien (cT3/4, cN+) eher eine (neo-)adjuvante Chemotherapie, welche wiederum zu einem niedrigeren 25(OH)D-Serumspiegel führen kann [92–94].

Die unstimmigen Ergebnisse bisheriger Studien über die Rolle von Vitamin D in Bezug auf das Risiko von Brustkrebs, dessen Prognose und den Kausalzusammenhang unterstreichen die Notwendigkeit weiterer Forschung in diesem Bereich. Es sind weitere Studien erforderlich, bei denen der 25(OH)D-Spiegel zum Diagnosezeitpunkt und noch vor Behandlungsbeginn bestimmt wird, um genauere Aussagen über den Zusammenhang von Vitamin D und den Prognosefaktoren von Brustkrebs treffen zu können. Es ist außerdem hervorzuheben, dass bei keiner der oben aufgeführten Studien gezeigt werden konnte, dass eine optimale Versorgung mit Vitamin D eine (Brust-)Krebserkrankung verhindern, allenfalls die Sterblichkeit senken kann [12,118,121].

Wie oben bereits erwähnt, konnte in der BeGyn-Studienpopulation kein höherer Vitamin-D-Mangel im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nachvollzogen werden. Auch wenn die Patientinnen unter einer Brustkrebserkrankung leiden, scheint diese nicht maßgeblich zu einem verringerten 25(OH)D-Serumspiegel beizutragen. Dennoch ist ein in der Norm liegender Vitamin-D-Spiegel bei Brustkrebspatientinnen dringend anzuraten, um das Risiko für Osteoporose und Knochenbrüche bedingt durch Immobilisation, Therapie und Knochenmetastasen [61,67,116] zu senken. Es sind regelmäßige Kontrollen des 25(OH)D-Serumspiegels als Sekundärprävention anzuraten, um einen erniedrigten 25(OH)D-Serumspiegel frühzeitig zu detektieren und behandeln zu können.

Chemotherapie

In vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass Chemotherapie zu einem verringerten 25(OH)D-Spiegel führen kann [92–94]. Das bedeutet, dass eine Chemotherapie einen Vitamin-D-Mangel verursachen oder einen bestehenden Vitamin-D-Mangel verstärken kann.

Vergleicht man die beiden Behandlungsgruppen „keine Chemotherapie“ und „Chemotherapie“, so fällt auch in der hier vorliegenden Studie auf, dass die Chemotherapie-Gruppe zu fast allen Messzeitpunkten (0, A, B und D) einen zwischen 2,2 und 6,0 ng/ml niedrigeren medianen 25-OH(D)-Serumspiegel aufwies als die „Nicht-Chemotherapie-Gruppe. Und dass obwohl bezüglich der Vitamin-D-Dosierung der Vergleich der Mittelwerte ergab, dass Patientinnen, die eine Chemotherapie erhielten, mehr I.E. Vitamin D pro Woche substituierten als die Patientinnen ohne Chemotherapie, um einen Vitamin-D-Mangel zu beheben. Diese beiden Unterschiede konnten jedoch nur deskriptiv gezeigt werden und erreichten in weiterführenden statistischen Tests, wahrscheinlich aufgrund der Stichprobengröße, keine Signifikanz. Trotzdem könnten unsere Ergebnisse ein Hinweis darauf sein, dass Patientinnen, die sich einer Chemotherapie unterziehen, niedrigere 25(OH)D-Werte aufweisen und von einer höheren Substitution unter Chemotherapie profitieren könnten. Deswegen wären Kontrollen des 25(OH)D-Serumspiegels unter Chemotherapie und am Ende der Chemotherapie sinnvoll, um die Vitamin-D-Substitution entsprechend anzupassen.

Eine Ausnahme stellte die C-Messung dar, bei der die Chemotherapiepatientinnen im Vergleich zu der Nicht-Chemotherapie-Gruppe einen um 3,3 ng/ml höheren medianen 25-OH(D)-Serumspiegel erreichten. Diese Auffälligkeit könnte darauf hinweisen, dass Patientinnen unter Chemotherapie zwar eine höhere Vitamin-D-Substitution benötigen, der Substitutionsbedarf nach Beendigung der Chemotherapie jedoch wieder abnimmt und die Dosierung demnach erneut angepasst werden sollte. Gestützt wird diese Hypothese durch folgende Beobachtungen: Zum Zeitpunkt der B-Messung hatten bereits 39 Patientinnen ihre Chemotherapie beendet und 18 Patientinnen befanden sich noch unter laufender Chemotherapie. Während der Vergleich der medianen 25(OH)D-Spiegel bei der 0-Messung eine Differenz von 6,0 ng/ml zugunsten der Nicht-Chemotherapie-Gruppe ergab, zeigte sich bei der B-Messung nun eine Annäherung der 25(OH)D-Werte mit nur noch einer Differenz von 2,2 ng/ml. Zum Zeitpunkt der C-Messung lag der mediane 25(OH)D-Serumspiegel der Chemotherapie-Gruppe bei 50,2 ng/ml und damit 3,3 ng/ml höher als bei der Nicht-Chemotherapie-Gruppe. Zu diesem Zeitpunkt hatten alle 53 noch in der Studie verbliebenen Probandinnen ihre Chemotherapie beendet und laut unserer Hypothese einen geringeren Substitutionsbedarf als zuvor unter Chemotherapie.

Eine weitere Überlegung könnte auch sein, dass Patientinnen unter Chemotherapie sich entweder weniger draußen in der Sonne aufhielten, weil sie körperlich nicht dazu in der Lage

5. Diskussion

waren, oder sich aufgrund der Chemotherapie vor der Sonne schützten, was einen Vitamin-D-Mangel begünstigt haben könnte. Denn es ist bekannt, dass Chemotherapeutika die Photosensibilität erhöhen können und deshalb zu den sogenannten Photosensibilisatoren zählen [9,44]. Deshalb wird Chemotherapiepatienten häufig empfohlen, sich intensiv vor der Sonne zu schützen, um somit das Risiko für phototoxische oder photoallergische Reaktionen zu reduzieren [9,44].

Zwar konnten wir zeigen, dass mit zunehmender Substitution der jahreszeitliche Einfluss auf den 25(OH)D-Serumspiegel abnahm, trotzdem darf der jahreszeitliche Einfluss nicht gänzlich außer Acht gelassen werden. Bei insgesamt 28 Chemotherapiepatientinnen fiel die C-Messung in die Frühlings- und Sommermonate und 16 hatten ihre C-Messung im Herbst oder Winter (Verhältnis 1,8:1). Bei den Nicht-Chemotherapiepatientinnen hatten 23 ihre C-Messung in den Frühlings- und Sommermonaten und 25 in den Herbst- und Wintermonaten (Verhältnis 1:1,1). Auch dieser verhältnismäßige Unterschied könnte zu dem Peak des medianen 25(OH)D-Serumspiegels der Chemotherapie-Gruppe beigetragen haben und sollte deshalb in den Überlegungen mitberücksichtigt werden. Der jahreszeitliche Einfluss könnte demnach größere Effekte auf den 25(OH)-D-Serumspiegel erzielen als die durchgeführte Therapie. Insgesamt gibt es jedoch zu viele Faktoren, die Einfluss auf den 25(OH)D-Serumspiegel nehmen, um eine valide Aussage treffen zu können. Es ist unerlässlich, die einzelnen Variablen, darunter Jahreszeit, Kleidung, Substitution und Therapie, in einer randomisiert-kontrollierten Studie mit großer Probandenanzahl separat voneinander zu untersuchen und somit Confounder auszuschließen. Andererseits lassen sich diese Einflussfaktoren auch im täglichen Leben nicht ausschalten, was erneut die Notwendigkeit einer regelmäßigen Kontrolle des Vitamin-D-Spiegels verdeutlicht.

Es fällt bezüglich der medianen 25(OH)D-Werte außerdem auf, dass die Differenz zwischen den beiden Gruppen bei der 0-Messung am größten war (6,0 ng/ml; $p = 0,281$). Zu diesem Zeitpunkt befanden sich die Patientinnen noch nicht in onkologischer Behandlung. Trotzdem hatten Patientinnen unter laufender Chemotherapie (zum Zeitpunkt der A- und der B-Messung), einen niedrigeren medianen 25(OH)D-Serumspiegel als Patientinnen ohne Chemotherapie (jedoch rein deskriptiv, jeweils $p \geq 0,05$). Das könnte bedeuten, dass Brustkrebspatientinnen grundsätzlich unabhängig von der Therapie häufig unwissentlich an einem vorbestehenden Mangel an Vitamin D leiden, der sich unter Chemotherapie verschlimmert [92,130]. Unseren Ergebnissen zufolge könnte auch der erhöhte Körperfettanteil ein Grund für einen erniedrigten Vitamin-D-Spiegel sein, da Vitamin D sich im Fettgewebe einlagert und dann nicht mehr im Serum bestimmt werden kann [76]. Da die Chemotherapiepatientinnen bei nahezu allen Messzeitpunkten (mit Ausnahme der B-Messung) einen höheren medianen Körperfettanteil aufwiesen (jedoch rein deskriptiv, jeweils $p \geq 0,05$) als die Nicht-Chemotherapie-

patientinnen (siehe **Abbildung 17**), könnte diese Überlegung ein plausibler Grund für die Diskrepanzen des medianen 25(OH)D-Serumspiegels zwischen den beiden Gruppen sein.

Eine weitere Überlegung war, dass Patientinnen, die sich einer Chemotherapie unterziehen, meist auch an aggressiveren Tumoren leiden und diese ursächlich für die zu Beginn niedrigeren 25(OH)D-Serumspiegel sein könnten, was unsererseits statistisch jedoch nicht bestätigt werden konnte. Inwiefern der 25(OH)D-Serumspiegel unter Chemotherapie sinkt, lässt sich in der vorliegenden Studie wegen der Substitution nicht genau sagen. Es ist demnach nicht auszuschließen, dass die 25(OH)D-Serumwerte ohne Substitution während einer Chemotherapie weiter fallen und demnach ein Mangel an Vitamin D häufiger wird. Daher sollte bei Brustkrebspatientinnen vor allem unter onkologischer Therapie besonders darauf geachtet werden, dass der Vitamin-D-Spiegel innerhalb des Referenzbereichs liegt [4]. Diesbezüglich wären neben den bisherigen Beobachtungsstudien randomisiert-kontrollierte Studien mit größerer Fallzahl wünschenswert, in denen ebenfalls der 25(OH)D-Serumspiegel nach standardisiertem Protokoll zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vor onkologischer Therapie, während deren Verlauf und am Ende der onkologischen Therapie bestimmt wird.

Gewicht, BMI und Körperfettanteil

Unsere Recherchen legen nahe, dass zwischen dem 25(OH)D-Serumspiegel und Übergewicht bzw. Adipositas ein inverser Zusammenhang besteht [58,76,175].

Auch unsere Ergebnisse zeigen mit zunehmender Vitamin-D-Substitution eine zunehmende Korrelation zwischen dem 25(OH)D-Serumspiegel und dem Körperfettanteil ($r_0 = -0,172$ mit $p = 0,075(*)$, $r_D = -0,385$ mit $p < 0,001**$). Bei der D-Messung fanden sich mäßige, negative Korrelationen der 25(OH)D-Werte mit dem Gewicht ($r_D = -0,377$ mit $p < 0,001**$) sowie dem BMI ($r_D = -0,364$ mit $p < 0,001**$). Bezüglich des Viszeralfetts fand sich eine geringe, negative Korrelation ($r = -0,201$) mit tendenziellem Zusammenhang ($p = 0,056(*)$).

Es ist bekannt, dass Vitamin D zu den fettlöslichen Vitaminen zählt und leicht von Fettzellen aufgenommen werden kann [76]. Außerdem handelt es sich bei dem Vitamin-D-Metabolit 25(OH)D, der auch im Serum gemessen wird, um das Speicher-Vitamin-D, welches vorwiegend im Fettgewebe gespeichert wird [106,127]. Deshalb ist es naheliegend, dass bei einem erhöhten Körperfettanteil 25(OH)D in die Fettzellen eingelagert wird [76] und schlussfolgernd dieses eingelagerte 25(OH)D nicht mehr im Serum nachgewiesen werden kann.

Diese Annahmen passen zu unseren oben genannten Ergebnissen, in denen auch ein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D-Serumspiegel und dem Körperfettanteil gezeigt wurde: Je höher der Körperfettanteil, desto niedriger war das 25(OH)D im Serum. Dieser Effekt zeigte sich verstärkt bei der D-Messung, bei der 97,8% der Patientinnen ein Vitamin-D-Präparat substituierten.

Da der 25(OH)D-Serumspiegel hoch signifikant und negativ mit dem Körperfettanteil, jedoch nur gering mit dem Viszerafett korreliert, ist eine mögliche Schlussfolgerung, dass 25(OH)D weniger im Viszerafett, sondern eher im subkutanen Fett eingelagert wird, in dessen unmittelbarer Nähe auch ein Teilschritt der UV-Licht-assoziierten Synthese des Vitamin D stattfindet [48,106,127]. Diese Beobachtungen stimmen mit den Ergebnissen einer klinischen Studie aus dem Jahr 2015 überein: Bei Probanden, die Dekristol 20.000 I.E./Woche über einen Zeitraum von 3 bis 5 Jahren einnahmen, wurde im Vergleich zu der Placebogruppe ca. sechsmal mehr Vitamin D im subkutanen Fettgewebe gespeichert [45]. Die Schlussfolgerung war, dass das Unterhautfettgewebe große Mengen an Vitamin D₃ speichern kann [45]. Weitere Studien mit großer Fallzahl und abgestufter Vitamin-D-Substitution sind notwendig, um die Bedeutung dieser Beobachtungen genauer zu untersuchen.

In Übereinstimmung mit einer randomisiert-kontrollierten, doppel-verblindeten Studie aus dem Jahr 2013 [58] konnten wir außerdem zeigen, dass Frauen mit hohem BMI ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$) bei nahezu allen Messungen (mit Ausnahme der B-Messung) einen zwar ausreichenden, aber niedrigeren medianen 25(OH)D-Serumspiegel aufwiesen als Frauen mit einem BMI von unter 25 kg/m^2 ($p_0 = 0,711$; $p_A = 0,338$; $p_B = 0,572$; $p_C = 0,119$; $p_D = 0,008^*$).

Zusammenfassend ist also davon auszugehen, dass mit zunehmender Substitution, die mit einer erhöhten Zirkulation von Vitamin D im Körper einhergeht, auch vermehrt Vitamin D in die vor allem subkutan liegenden Fettzellen eingelagert wird. Je mehr Fettgewebe vorhanden ist, desto höher ist auch das Gewicht bzw. der BMI und desto niedriger ist der Vitamin-D-Spiegel. Insgesamt könnte demnach eine höhere Vitamin-D-Substitution bei adipöse Patientinnen sinnvoll sein, um den 25(OH)D-Serumspiegel adäquat anzuheben [87,89].

Spezifische Fragebogenerhebung zu Vitamin D

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) empfiehlt in Abhängigkeit von den Jahres-, Tageszeiten und vom Hauttyp eine bestimmte Aufenthaltsdauer in der Sonne, um eine ausreichende körpereigene Vitamin-D-Synthese zu gewährleisten [21]. Ausgenommen von den Empfehlungen sind die Monate Oktober bis März, in denen die Sonneneinstrahlung in Deutschland nicht hoch genug ist, um genügend Vitamin D zu synthetisieren [21] (siehe **Abbildung 3**).

Es konnte diesbezüglich bei der Basismessung gezeigt werden, dass Patientinnen, die diese Empfehlungen einhielten, deskriptiv einen höheren medianen 25(OH)D-Serumwert aufwiesen, als jene Patientinnen, die diese Empfehlungen nicht einhalten konnten, weil ihre Messungen in den Monaten Oktober bis März stattfanden, und als jene, die die Empfehlungen nicht einhielten, obwohl es möglich gewesen wäre (Einhaltung: 32,6 ng/ml versus Einhaltung nicht möglich: 20,2 ng/ml versus Nicht-Einhaltung: 29,6 ng/ml). Außerdem konnte gezeigt werden,

5. Diskussion

dass ein signifikanter Unterschied zwischen diesen drei Gruppen bestand ($p = 0,011^*$). Beim paarweisen Vergleich war eine Tendenz zwischen Gruppe 1 (Einhaltung nicht möglich) und Gruppe 2 (Einhaltung der Empfehlung) ersichtlich ($p = 0,05^*$). Etwas weniger deutlich zeigte sich der Unterschied zwischen Gruppe 1 (Einhaltung nicht möglich) und 3 (Nicht-Einhaltung der Empfehlung) ($p = 0,081^*$) → Tendenz vorhanden). Zwischen Gruppe 2 und 3 war kein Unterschied festzustellen ($p = 0,588$).

Diese Ergebnisse untermauern die Aussage der DGE, dass die Sonnenbestrahlung in Deutschland in den Monaten Oktober bis März nicht stark genug ist, um eine ausreichende Vitamin-D-Synthese zu gewährleisten. Gruppe 3, die die Empfehlungen der DGE nicht einhielt, hatte zwar einen niedrigeren medianen 25(OH)D-Serumspiegel, der unter der empfohlenen Mindestgrenze von 30 ng/ml lag, der Unterschied zur Gruppe 2, die die Empfehlungen einhielt, war jedoch nicht signifikant (29,6 ng/ml versus 32,6 ng/ml). Ein aktives Einhalten der DGE-Empfehlungen je nach Jahreszeit und Hauttyp kann in den restlichen Monaten, sprich von April bis September, also im Sinne einer Primärprävention dabei helfen, einen ausreichenden 25(OH)D-Serumspiegel zu erreichen. Es ist jedoch zu beachten, dass diese Ergebnisse auf subjektiven Angaben der Patientinnen beruhen und anhand dieser Angaben nicht auf den tatsächlichen 25(OH)D-Serumspiegel geschlossen werden kann. Die Angabe der Patientinnen, dass sie sich in der von der DGE empfohlenen Zeit in der Sonne aufgehalten haben, ist demnach nicht gleichbedeutend mit einem im Normbereich liegenden Vitamin-D-Spiegel, weshalb laborchemische Kontrollen zur Beurteilung des Vitamin-D-Spiegels unumgänglich sind. Ein weiteres Problem stellt zudem dar, dass die Empfehlungen der DGE zur Sonnenlichtexposition zwar den Hauttyp berücksichtigen, jedoch nicht andere Faktoren, die ebenfalls maßgeblichen Einfluss auf die körpereigene, UV-Licht-abhängige Vitamin-D-Bildung nehmen. Dazu zählen das Tragen langer Kleidung, das Benutzen von Sonnencreme, der Aufenthalt im Schatten oder das Auftreten von bewölkten Tagen, die demnach bei den Empfehlungen der DGE ebenfalls einkalkuliert werden sollten. Das Wetter selbst lässt sich zwar nicht beeinflussen, die anderen Faktoren, die den Sonnenschutz betreffen, sind jedoch individuell veränderbar. Beispielsweise könnte als Primärprävention eines Vitamin-D-Mangels das Tragen kurzer Kleidung und das Auftragen von Sonnencreme mit mittlerem Lichtschutzfaktor dabei helfen, die Vitamin-D-Speicher effektiver aufzufüllen. Das Hautkrebsrisiko darf dabei jedoch nicht außer Acht gelassen werden und es empfiehlt sich ein vorsichtiger Umgang mit Sonnenlicht. Das schweizerische Bundesamt für Gesundheit kam ihren Recherchen zufolge zu dem Schluss, dass es allerdings möglich sei, die äquivalente Menge von 600 I.E. Vitamin D pro Tag durch körpereigene Synthese zu bilden, ohne sich der Gefahr eines Sonnenbrandes auszusetzen [147]. Allgemein sei aber der Aufenthalt in der Sonne am Vor- oder Nachmittag empfehlenswert, um sich vor dem stärkeren UV-Index während der Mittagssonne zu schützen [147]. Insgesamt sollte ein stärkeres Bewusstsein für die Problematik eines Vitamin-D-Mangels durch zu wenig und die Gefahr

5. Diskussion

von Hautkrebs durch zu viel UV-Licht-Exposition geschaffen werden. Alles in allem verhält sich der 25(OH)D-Serumspiegel individuell und ein vermehrter Aufenthalt in der Sonne kann einen im Normbereich liegenden 25(OH)D-Serumspiegel nicht unbedingt garantieren, weshalb zu regelmäßigen Kontrollen des 25(OH)D-Serumspiegels (1–2 pro Jahr) angeraten werden sollte.

Unseren Ergebnissen der Basismessung zufolge hatten Patientinnen mit Hauttyp III ohne Substitution zwar häufiger einen Vitamin-D-Mangel als Patientinnen mit Hauttyp I/II ohne Substitution, dennoch konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Hauttyp-Gruppen bezüglich der 25(OH)D-Serumspiegel gefunden werden ($p = 0,752$). Dieses Ergebnis ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass die Patientinnen ihren Hauttyp durch Selbsteinschätzung angeben sollten, was zu ungenauen Angaben geführt haben könnte.

Die Auswirkungen des Verzehrs Vitamin-D-haltiger Lebensmittel auf den 25(OH)D-Serumspiegel sind sehr gering und machen nur einen Anteil von 10–20 % des im Körper enthaltenen Vitamin D aus [75]. Diese Feststellung kann durch die Beobachtungen in der hier vorliegenden Studie gestützt werden. Die 25(OH)D-Werte der 0-Messung, Patientinnen mit Substitution ausgeschlossen, korrelierten passend dazu mit keinem der oben genannten Lebensmittel signifikant, außer mit Sahne, Gouda und Butter. Hier fand sich eine hoch signifikante, moderate negative Korrelation mit einem p-Wert von $< 0,001^{**}$ und einem Spearman-Korrelationskoeffizienten von $-0,315$. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass es sich bei Sahne, Gouda und Butter um sehr fettreiche Lebensmittel handelt und der Verzehr auf einen eher ungesunden Lebensstil mit daraus resultierendem erhöhten Körperfettanteil hinweist. Denn ein erhöhter Körperfettanteil war, wie bereits oben beschrieben, mit einem erniedrigten 25(OH)D-Wert assoziiert. Diese Hypothese konnte statistisch jedoch nicht bestätigt werden: Der Körperfettanteil korrelierte nicht mit dem Verzehr von Sahne, Gouda und Butter. Insgesamt können unsere Beobachtungen bestätigen, dass der Einfluss des Verzehrs von vitamin-D-haltigen Lebensmitteln auf den 25(OH)D-Spiegel sehr gering bis nicht vorhanden ist.

5.3. Zusammenfassung der Diskussion

Anhand der vorliegenden Arbeit können folgende Hauptaussagen getroffen werden:

- 1) Ein Vitamin-D-Mangel tritt sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch bei Brustkrebspatientinnen unabhängig von Alter und Menopause grundsätzlich sehr häufig auf. In unserer Studienpopulation konnte im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung kein erhöhter Anteil eines Vitamin-D-Mangels festgestellt werden.
- 2) Brustkrebspatientinnen sind jedoch im Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung aufgrund von möglicher Immobilisation, Knochenmetastasen sowie einer Hormon-, Chemo- und Strahlentherapie bezüglich ihrer Knochengesundheit eine Hochrisikogruppe. Einem im Normbereich liegenden Vitamin-D-Spiegel kommt daher im Sinne einer Sekundärprävention eine enorme Bedeutung zu. Regelmäßige Kontrollen des Vitamin-D-Spiegels sollten vor, während und nach Therapie durchgeführt werden, um einen Vitamin-D-Mangel zu detektieren bzw. eine Unterdosierung der Vitamin-D-Substitution zu vermeiden.
- 3) Insgesamt gibt es zahlreiche Einflussfaktoren (u.a. Jahres-, Tageszeiten, Sonnenschutz, Hauttyp, Kleidung), die sich individuell auf den 25(OH)D-Serumspiegel auswirken. Auch deshalb sind regelmäßige Kontrollen und eine individuelle Anpassung der Vitamin-D-Dosierung anzuraten, vor allem in den Wintermonaten, in denen die 25(OH)D-Serumspiegel am niedrigsten sind. Jahreszeitliche Schwankungen werden dabei mit zunehmender Substitution vernachlässigbar.
- 4) Bei übergewichtigen bzw. adipösen Patientinnen konnte ein niedrigerer 25(OH)D-Serumspiegel nachgewiesen werden als bei normalgewichtigen Patientinnen. Demnach könnten übergewichtige bzw. adipöse Patientinnen von einer höheren Vitamin-D-Substitution profitieren.
- 5) Bei Patientinnen unter Chemotherapie konnten niedrigere mediane 25(OH)D-Serumspiegel nachgewiesen werden als bei Patientinnen, die keine Chemotherapie erhielten (rein deskriptiv). Zudem hatten Chemotherapiepatientinnen einen höheren medianen Körperfettanteil als Nicht-Chemotherapiepatientinnen (rein deskriptiv). Unseren Beobachtungen nach könnten demnach Chemotherapiepatientinnen vor allem unter Chemotherapie von einer höheren Vitamin-D-Substitution profitieren, die im Anschluss an die Chemotherapie wieder angepasst werden sollte.

5.4. Kritische Reflexion, Limitationen und methodische Einschränkungen

Mögliche Limitationen, methodische Einschränkungen und methodische Stärken der Arbeit sollen im Folgenden diskutiert und kritisch reflektiert werden.

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um ein prospektives, beobachtendes Studiendesign, was im Vergleich zu randomisiert-kontrollierten Studien sowohl Nach- als auch Vorteile mit sich bringt. Prospektive Beobachtungsstudien haben durch Nicht-Intervention erkenntnistheoretische Nachteile: Grundsätzlich können zwar Zusammenhänge bzw. Korrelationen erfasst werden, es kann aber kein eindeutiger Kausalzusammenhang bestimmt werden, da trotz Adjustierung auch eine dritte Variable für einen Zusammenhang ursächlich sein kann. Diese sogenannten residuellen Confounder können im hier verwendeten Studiendesign nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Von Vorteil war, dass die in unserer Studie durchgeführten Untersuchungen ethisch unbedenklich und z.B. durch die Motivation zur sportlichen Betätigung und der Kontrolle der Laborwerte sogar gewinnbringend für die Patientinnen waren. Durch Gleichbehandlung aller Studienteilnehmerinnen wurde vermieden, dass Nachteile zu Lasten der Patientinnen entstehen. Die Ergebnisse der Studie können zur Generierung von Hypothesen oder Stärkung bzw. Schwächung bereits bestehender Hypothesen genutzt werden und schaffen dadurch durchaus empirische Evidenz.

Um Fehler bzw. Abweichungen durch unterschiedliche Untersucher zu vermeiden, wurde ein standardisiertes Studienprotokoll verwendet, in dem die Untersuchungsabläufe einheitlich festgelegt wurden. Dadurch konnten möglichst gleiche Untersuchungsbedingungen für jede Messung gewährleistet werden.

Die 25(OH)D-Serumwerte wurden mittels direkten, kompetitiven Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA) bestimmt. Als validere Methode gilt jedoch die „high-pressure liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization-mass spectrometry“ (HPLC-APCI-MS) [154]. Gründe dafür sind u.a. eine höhere Präzision und dass Kreuzreaktionen mit z.B. 25-OH-Vitamin D₂ und anderen Metaboliten vermieden werden. Nachteil des Verfahrens sind vor allem die höheren Kosten. Vergleicht man die im obigen Beispiel (siehe **Tabelle 5**) aufgeführten, original gemessenen 25(OH)D-Serumwerte mittels CLIA mit den korrigierten Werten, die durch Flüssigkeitschromatografie gekoppelt mit Massenspektroskopie ermittelt wurden, ergibt sich ein Unterschied von ca. 2 ng/ml. Da dieser Unterschied sehr gering ist und da alle Proben mit derselben Methode ausgewertet wurden und somit untereinander gut vergleichbar sind, kommen wir zu dem Schluss, dass die CLIA-Methode trotz mancher Nachteile durchaus genutzt werden kann, um valide Aussagen bezüglich des 25(OH)D-Serumspiegels treffen zu können. Die bei der CLIA-Methode zustande kommende Kreuzreaktion mit 25-OH-Vitamin D₂ stellt kei-

5. Diskussion

nen Nachteil dar, da auch 25-OH-Vitamin D₂ (wie oben beschrieben) eine, wenn auch geringere, Funktion erfüllt und es dadurch wichtig ist, den Gesamt-25(OH)D-Serumspiegel zu messen und zu interpretieren.

Ein weiterer Diskussionspunkt liegt darin, dass die Bestimmung der 25(OH)D-Serumspiegel bei der 0-Messung als Momentaufnahme fungiert, da im Verlauf der darauffolgenden Messungen bei nahezu allen Patientinnen ein Vitamin-D-Präparat (meist Dekristol 20.000 I.E. pro Woche) substituiert wurde. Dadurch ist es nicht nachvollziehbar, wie sich der Vitamin-D-Serumspiegel ohne Substitution verhalten hätte. Es wäre ethisch jedoch nicht vertretbar, Brustkrebspatientinnen bei einem wesentlichen Mangel an Vitamin D kein Vitamin-D-Präparat zu verabreichen, wenn dadurch die Möglichkeit besteht, Komplikationen eines Vitamin-D-Mangels wie z.B. Osteoporose und Knochenbrüche zu verhindern.

Trotz prospektivem Studiendesign war eine Kontrolle der von den Patientinnen gemachten Angaben in manchen Fällen nicht möglich und hatte zur Konsequenz, dass man auf die zuverlässige Mitarbeit und Compliance der Patientinnen angewiesen war. Das bedeutete im Umkehrschluss, dass Patientinnen eventuell wichtige Details vergessen oder auch beabsichtigt verschwiegen haben könnten. Das gleiche Problem bestand auch bei der Medikamenteneinnahme, in unserem Fall vor allem bei der Einnahme der Vitamin-D-Supplemente. Es ist bekannt, dass 30–90 % der Krebserkrankten, allen voran der Brustkrebspatienten [111], nach Diagnosestellung Nahrungsergänzungsmittel, teilweise unkontrolliert [66], einnehmen, darunter auch Vitamin-D-Präparate und dies in der Regel ohne das Wissen ihrer Ärztin oder ihres Arztes [67]. Hinsichtlich dieses Diskussionspunktes musste man auf die Compliance der Patientinnen vertrauen und konnte die regelmäßige Medikamenteneinnahme nicht überwachen. Durch den Aufbau eines Vertrauensverhältnisses und durch regelmäßige ausführliche Aufklärung haben wir versucht, diese Fehlerquellen möglichst zu minimieren.

Ein weiteres Problem bestand zum Teil auch im Ausfüllen des retrospektiven Vitamin-D-Fragebogens, da die Patientinnen dort einige Fragen nachträglich durch Selbsteinschätzung beantworten sollten. Für manche Probandinnen war es beispielsweise schwierig, rückblickend einzuschätzen, wie viel Zeit sie pro Tag während verschiedener Jahreszeiten in der Sonne verbracht haben, oder zu verallgemeinern, wie viel sie von bestimmten Lebensmitteln pro Woche zu sich genommen haben. Aber auch hier konnten wir den Patientinnen durch ausführliche Erklärungen weiterhelfen. Allgemein ist es jedoch problematisch bzw. äußerst aufwendig, die genaue Zeit, die ein Mensch täglich in der Sonne verbringt, zu „messen“. Grund dafür sind vor allem die vielen Einflussfaktoren, wie z.B. das Wetter, der Hauttyp, das Nutzen von Sonnenschutzmittel oder das Tragen langer Kleidung [21,86], die das objektive Einschätzen der täglichen Sonnenexposition erschweren oder gar fast unmöglich machen.

Nach Rücksprache mit Frau Diplom-Statistikerin Gudrun Wagenpfeil war eine Fallzahl von insgesamt 110 Probandinnen ausreichend, um statistisch valide Aussagen treffen zu können. Die Ergebnisse sind letztendlich aufgrund der Fallzahl zwar nicht auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar, zeigen aber, dass Brustkrebspatientinnen, die bezüglich ihrer Knochengesundheit einer Hochrisikogruppe angehören, sehr häufig von einem Vitamin-D-Mangel betroffen sind und regelmäßige Kontrollen des Vitamin-D-Spiegels vor allem unter Therapie eine besonders große Rolle spielen.

Vergleicht man die Stichprobengröße der vorliegenden Sportstudie mit anderen derartigen Studien, handelt es sich sogar um eine verhältnismäßig große Studienpopulation [97]. Positiv fällt außerdem auf, dass diese Studie unseres Wissens als Pilotstudie fungiert, da zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine derart vergleichbare Studie bezüglich Brustkrebs und Vitamin D (und körperlicher Aktivität) in Deutschland existiert. Insgesamt ermöglichen das durchdachte Studiendesign und die ausgewählte aufwendige Methodik den Gewinn eines sehr umfangreichen Satzes an empirisch validen Daten. Trotz mancher Limitationen bringen unsere Ergebnisse die Forschung in Betracht auf Vitamin D und Brustkrebs voran.

5.5. Schlussfolgerung und Ausblick

Wir kommen insgesamt zu der Schlussfolgerung, dass ein Großteil der Brustkrebspatientinnen unwissentlich an einem Vitamin-D-Mangel von unter 30 ng/ml leidet. Um einen Vitamin-D-Mangel überhaupt zu detektieren, sollten vor allem bei Krebspatienten routinemäßige Messungen des 25(OH)D-Serumspiegels durchgeführt werden. Durch Substitution kann ein ausgeprägter Mangel schnell und einfach behoben werden und dadurch können Nebenwirkungen und Langzeitfolgen eines Vitamin-D-Mangels vermieden werden. Denn gerade Brustkrebspatientinnen können aufgrund krankheitsbedingter Risikofaktoren besonders anfällig für Komplikationen des Vitamin-D-Mangels, wie z.B. Osteoporose und Knochenbrüche, sein.

Da sich der 25(OH)D-Serumspiegel von Patientin zu Patientin sehr individuell verhält und von vielen Faktoren wie z.B. von der Jahreszeit oder der Körperzusammensetzung beeinflusst wird, gestaltet sich auch die Substitution sehr individuell. Deswegen ist es sinnvoll, auch während einer Substitutionstherapie den 25(OH)D-Serumspiegel regelmäßig zu kontrollieren und gegebenenfalls die Substitution anzupassen. Ein besonderes Augenmerk sollte vor allem auf Patientinnen unter Chemotherapie oder mit Übergewicht bzw. Adipositas gelegt werden, da diese Gruppen besonders von einer angepassten Vitamin-D-Dosierung profitieren könnten. Insgesamt sollte eine inkonsequente und unkritische Einnahme eines Vitamin-D-Präparates vermieden werden, da diese Vorgehensweise häufig nicht zum gewünschten Ergebnis führt und mit der Gefahr einer Unterversorgung, in seltenen Fällen auch mit der Gefahr einer Überdosierung einhergeht. Deshalb ist es ratsam, dass vor Beginn einer Vitamin-D-Substitution

5. Diskussion

eine Aufklärung durch einen Arzt erfolgt, der die Patientin im weiteren Verlauf „begleitet“ und die 25(OH)D-Serumspiegel regelmäßig kontrolliert.

Eine konkrete Vorgehensweise wäre beispielsweise, den 25(OH)D-Serumspiegel am Ende des Winters zu bestimmen, um so den niedrigsten 25(OH)D-Serumwert und damit einen möglichen Vitamin-D-Mangel zu detektieren. Anhand des gemessenen Wertes kann die individuelle Bedürftigkeit eines Patienten herausgefunden werden und eine demnach angepasste Dosierung erfolgen. Durch eine zweite Kontrolle des 25(OH)D-Serumspiegels ein halbes Jahr später im Sommer kann eine Überdosierung in den Sommermonaten ausgeschlossen oder detektiert und die Dosierung entsprechend angepasst werden. Unsere Beobachtungen haben gezeigt, dass der jahreszeitliche Einfluss unter Substitution geringer und demnach eine Überdosierung im Sommer unwahrscheinlicher wird. Nach diesen beiden 25(OH)D-Bestimmungen (einmal im Winter und einmal im Sommer) könnte dann eine jährliche Routineuntersuchung des Vitamin-D-Spiegels ausreichend sein.

Unsere Ergebnisse widerlegen die Hypothese, dass es sich beim 25(OH)D-Serumspiegel um einen prognoserelevanten Faktor für die Brustkrebserkrankung handelt, und auch ein aussagekräftiger Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D-Serumspiegel und anderen Prognosefaktoren konnte nicht gefunden werden. Es sind weitere Studien erforderlich, bei denen der 25(OH)D-Serumspiegel zum Diagnosezeitpunkt und vor Behandlungsbeginn bestimmt wird, um unsere Beobachtungen zu bestätigen oder zu widerlegen.

Ein großes Problem in der Diskussion um Vitamin D stellt dar, dass uneinheitliche Auffassungen darüber existieren, ab welcher Untergrenze man überhaupt von einem Vitamin-D-Mangel spricht. Demzufolge empfehlen wir ein kritisches Hinterfragen der Grenzwerte. Es sind weitere Untersuchungen erforderlich, um folgende Fragen genau zu beantworten:

- Welche Referenzwerte sind zur Prävention bestimmter Erkrankungen und in bestimmten pathophysiologischen Situationen (u.a. Krebserkrankungen, Frakturen) anzustreben?
- Wie bzw. mit welcher Dosierung werden diese Referenzwerte am Ehesten erreicht?

Unseren Ergebnissen zufolge existiert außerdem ein negativer Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D-Serumspiegel und dem Körperfettanteil. Auch andere Studien belegen diese Beobachtung. In Anbetracht dieser bisher positiven Belege empfiehlt es sich, die Forschungsbereitschaft auch in diese Richtung voranzutreiben und herauszufinden, ob adipöse Menschen eine höhere Dosierung an Vitamin-D-Supplementen benötigen als normalgewichtige Personen.

Zusammenfassend lässt sich die Frage, ob ein Mangel an Vitamin D ursächlich, förderlich oder gar unbedeutend für die Entstehung bzw. den Verlauf einer Brustkrebserkrankung ist, zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht sicher beantworten. Ein angemessener oder höherer 25(OH)D-Spiegel könnte zwar die Krebssterblichkeitsrate senken, insgesamt deuten bisherige Studien

5. Diskussion

jedoch nicht darauf hin, dass eine Vitamin-D-Supplementierung die Krebshäufigkeit verringert [12,118,121].

Um herauszufinden, ob ein Vitamin-D-Mangel als Begleiterscheinung oder ganz unabhängig von einer Brustkrebserkrankung auftritt, sind weitere Untersuchungen in Form randomisiert-kontrollierter Studien mit großer Fallzahl über längere Untersuchungszeiträume notwendig. Trotz allem ist ein Vitamin-D-Mangel in der Allgemeinbevölkerung weit verbreitet und kann unerwünschte Folgen (wie Osteoporose, Knochenbrüche) mit sich bringen. Deshalb sollte in der Bevölkerung eine Sensibilisierung für die Bedeutung und Aufrechterhaltung eines ausreichenden Vitamin-D-Serumspiegels verfolgt werden.

Insgesamt stellen die oben beschriebenen Ergebnisse der vorliegenden BeGyn-Studie für die Forschung, trotz einiger Limitationen, einen Neuwert dar und können die bisherigen eher unzureichenden Erkenntnisse ergänzen. Sie leisten einen Beitrag bei der Einordnung der Relevanz des 25(OH)D-Serumspiegels in der Klinik, insbesondere im Umgang mit Brustkrebspatientinnen, und können bei der Entwicklung neuer Leitlinien helfen.

6. Literaturverzeichnis

1. Aeroscan (Stand 2024) Aus aerolution wird Aeroscan. URL: <https://aeroscan.com/aerolution/> (zuletzt geprüft am: 17.01.2024)
2. Al-Azhri J, Zhang Y, Bshara W, Zirpoli G, McCann SE, Khoury T, Morrison CD, Edge SB, Ambrosone CB, Yao S (2017) Tumor expression of vitamin D receptor and breast cancer histopathological characteristics and prognosis. *Clin Cancer Res* 23:97–103
3. AMBOSS GmbH (Stand 2023) Vitamin D (Calciferol). URL: <https://next.amboss.com/de/article/z60rnS?m=d5YoQp> (zuletzt geprüft am: 15.01.2024)
4. 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
5. Apperly FL (1941) The Relation of Solar Radiation to Cancer Mortality in North America. *Cancer Res* 1:191–195
6. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (2021) Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome Brustkrebs Nachsorge. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2021/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2021.pdf (zuletzt geprüft am: 15.01.2024)
7. Baum M, Liesen H (1998) Sport und Immunsystem. *Dtsch Arztebl* 26:976
8. Baumann FT, Reike A, Reimer V, Schumann M, Hallek M, Taaffe DR, Newton RU, Galvao DA (2018) Effects of physical exercise on breast cancer-related secondary lymphedema: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 170:1–13
9. Belum VR, Washington C, Pratilas CA, Sibaud V, Boralevi F, Lacouture ME (2015) Dermatologic adverse events in pediatric patients receiving targeted anticancer therapies: A pooled analysis. *Pediatr Blood Cancer* 62:798–806
10. Bikle DD (2014) Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol* 21:319–329
11. Bischoff-Ferrari H, Willett W (2010) Comment on the IOM Vitamin D and Calcium Recommendations. URL: <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/2010/12/25/comment-on-the-iom-vitamin-d-and-calcium-recommendations/> (zuletzt geprüft am: 15.01.2024)
12. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, Bjelakovic M, Gluud C (2014) Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD007470
13. Bjelic-Radisic V, Cardoso F, Cameron D, Brain E, Kuljanic K, da Costa RA, Conroy T, Inwald EC, Serpentine S, Pinto M, Weis J, Morag O, Lindviksmoen Astrup G, Tomaszewski KA, Pogoda K, Sinai P, Sprangers M, Aaronson N, Velikova G, Greimel E, Arraras J, Bottomley A, Bleiker E, Bliem B, Chie W, Creutzberg C, Deville V, Duhoux F, Eilf K, Hartup S, Koller M, Nagele E, Nicolatou-Galitis O, Oberguggenberger A, Schmalz C, Winters Z (2020) An international update of the EORTC questionnaire for assessing quality of life in breast cancer patients: EORTC QLQ-BR45. *Ann Oncol* 31:283–288
14. Blasiak J, Pawlowska E, Chojnacki J, Szczepanska J, Fila M, Chojnacki C (2020) Vitamin D in triple-negative and BRCA1-deficient breast cancer—implications for pathogenesis and therapy. *Int J Mol Sci* 21:3670
15. Blasiak J, Chojnacki J, Pawlowska E, Jablkowska A, Chojnacki C (2022) Vitamin D May Protect against Breast Cancer through the Regulation of Long Noncoding RNAs by VDR Signaling. *Int J Mol Sci* 23:3189
16. Borel P, Caillaud D, Cano NJ (2015) Vitamin D Bioavailability: State of the Art. *Crit Rev Food Sci Nutr* 55:1193–1205

17. Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E, Boonen S, Mathieu C, Vanderschueren D, Lips P (2013) Optimal vitamin D status: A critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab* 98:1283–1304
18. Bower JE (2014) Cancer-related fatigue - mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol* 11:597–609
19. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68:394–424
20. Bundesärztekammer (Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern), Kassenärztliche Bundesvereinigung (2018) Weltweite Zahl der Krebsdiagnosen steigt. URL: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/97838/Weltweite-Zahl-der-Krebsdiagnosen-steigt> (zuletzt geprüft am: 15.01.2024)
21. Bundesinstitut für Risikobewertung, Deutschen Gesellschaft für Ernährung, Max Rubner-Institut (2014) Ausgewählte Fragen und Antworten zu Vitamin D. URL: <https://www.bfr.bund.de/cm/343/ausgewaehlte-fragen-und-antworten-zu-vitamin-d.pdf> (zuletzt geprüft am: 15.01.2024)
22. Bundesinstitut für Risikobewertung (2020) Vitamin D: Einnahme hochdosierter Nahrungsergänzungsmittel unnötig. URL: <https://www.bfr.bund.de/cm/343/vitamin-d-einnahme-hochdosierter-nahrungsergaenzungsmittel-unnoetig.pdf> (zuletzt geprüft am: 28.01.2024)
23. Bundesinstitut für Risikobewertung (2023) Hochdosierte Nahrungsergänzungsmittel mit Vitamin D können langfristig die Gesundheit beeinträchtigen. URL: <https://www.bfr.bund.de/cm/343/nahrungsergaenzungsmittel-mit-vitamin-d-sinnvoll-oder-ueberfluessig.pdf> (zuletzt geprüft am: 28.01.2024)
24. Buono G, Giuliano M, De Angelis C, Lauria R, Forestieri V, Pensabene M, Bruzzese D, De Placido S, Arpino G (2017) Pretreatment Serum Concentration of Vitamin D and Breast Cancer Characteristics: A Prospective Observational Mediterranean Study. *Clin Breast Cancer* 17:559–563
25. Busse M, Draeger M, Schaetzel M, Thomas M, Schulze A, Falz R (2013) Estimation of subcutaneous fat in men – Part 1 : Accuracy of 3 to 9 point measurements. 6:21–23
26. Busse M, Schulze A, Falz R (2016) Estimation of subcutaneous fat in men-Part 2: Comparison of caliper and ultrasound measuring. *Clin J Sport Med* 6:24–27
27. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, Moreno L, Damsgaard CT, Michaelsen KF, Mølgaard C, Jorde R, Grimnes G, Moschonis G, Mavrogianni C, Manios Y, Thamm M, Mensink GBM, Rabenberg M, Busch MA, Cox L, Meadows S, Goldberg G, Prentice A, Dekker JM, Nijpels G, Pilz S, Swart KM, Van Schoor NM, Lips P, Eiriksdottir G, Gudnason V, Cotch MF, Koskinen S, Lamberg-Allardt C, Durazo-Arvizu RA, Sempos CT, Kiely M (2016) Vitamin D deficiency in Europe: Pandemic? *Am J Clin Nutr* 103:1033–1044
28. Cauley JA, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Robbins JA, Rodabough RJ, Chen Z, Johnson KC, O'Sullivan MJ, Jackson RD, Manson JE (2013) Calcium plus vitamin D supplementation and health outcomes five years after active intervention ended: the Women's Health Initiative. *J Womens Health (Larchmt)* 22:915–929
29. Chen P, Hu P, Xie D, Qin Y, Wang F WH (2010) Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 121:469–477
30. Chen WY, Bertone-Johnson ER, Hunter DJ, Willett WC, Hankinson SE (2005) Associations between polymorphisms in the vitamin D receptor and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14:2335–2339
31. Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C, Pettinger M, Wactawski-Wende J, Rohan T, Rossouw J, Lane D, O'Sullivan MJ, Yasmeeen S, Hiatt RA, Shikany JM, Vitolins M, Khandekar J HF (2008) Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 100:1581–1591

6. Literaturverzeichnis

32. Cohen J (1988) Statistical power analysis for the behavioral sciences. Lawrence Erlbaum Associates, New York
33. Costa WA, Eleutério JJ, Giraldo PC, Gonçalves AK (2017) Quality of life in breast cancer survivors. *Rev Assoc Med Bras* 63:583–589
34. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, Atkinson S, Ward L, Moher D, Hanley D, Fang M, Yazdi F, Garrity C, Sampson M, Barrowman N, Tsertsvadze A, Mamaladze V (2007) Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 1–235
35. Crevenna R, Zielinski C, Keilani MY, Schmidinger M, Bittner C, Nuhr M, Nur H, Marosi C, Fialka-Moser V, Quittan M (2003) Aerobes Ausdauertraining für Krebspatienten. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 153:212–216
36. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R (2005) Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 16:713–716
37. De La Puente-Yagüe M, Cuadrado-Cenzual MA, Ciudad-Cabañas MJ, Hernández-Cabria M, Collado-Yurrita L (2018) Vitamin D: And its role in breast cancer. *Kaohsiung J Med Sci* 34:423–427
38. DeLuca HF (2004) Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 80:1689–1696
39. Deutsche Krebsgesellschaft (Stand 2022) Ursachen und Risikofaktoren für Brustkrebs. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/ursachen-und-risikofaktoren.html> (zuletzt geprüft am: 16.01.2024)
40. Deutsche Krebsgesellschaft (Stand 2022) Symptome bei Brustkrebs. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/symptome.html> (zuletzt geprüft am: 15.01.2024)
41. Deutsche Krebsgesellschaft (Stand 2022) Brustkrebs - Klassifikation. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/klassifikation.html> (zuletzt geprüft am: 16.01.2024)
42. Deutschen Gesellschaft für Ernährung (2012) New reference values for Vitamin D. *Ann Nutr Metab* 60:241–246
43. Deutschen Gesellschaft für Ernährung (Stand 2012) Referenzwerte Vitamin D. URL: <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/vitamin-d/> (zuletzt geprüft am: 15.01.2023)
44. Deutsches Krebsforschungszentrum (Stand 2016) Während der Krebstherapie in die Sonne: Was kann man Patienten raten? URL: <https://www.krebsinformationsdienst.de/fachkreise/nachrichten/2016/fk23-phototoxizitaet-bei-krebspatienten.php> (zuletzt geprüft am: 24.01.2024)
45. Didriksen A, Burild A, Jakobsen J, Fuskevåg OM, Jorde R (2015) Vitamin D3 increases in abdominal subcutaneous fat tissue after supplementation with vitamin D3. *Eur J Endocrinol* 172:235–241
46. Dossus L, Benusiglio PR (2015) Lobular breast cancer: Incidence and genetic and non-genetic risk factors. *Breast Cancer Res* 17:37
47. Dudenkov D V., Yawn BP, Oberhelman SS, Fischer PR, Singh RJ, Cha SS, Maxson JA, Quigg SM, Thacher TD (2015) Changing incidence of serum 25-hydroxyvitamin d values above 50 ng/mL: A 10-year population-based study. *Mayo Clin Proc* 90:577–586
48. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E, Vitamin ES, Slatopolsky E (2005) Vitamin D. *Am J Physiol Ren Physiol* 289:8–28
49. Eckstrom E, Neukam S, Kalin L, Wright J (2020) Physical Activity and Healthy Aging. *Clin Geriatr Med* 36:671–683

6. Literaturverzeichnis

50. Elston CW, Ellis IO (1991) pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 19:403–410
51. Endo I, Inoue D, Mitsui T, Umaki Y, Akaike M, Yoshizawa T, Kato S, Matsumoto T (2003) Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology* 144:5138–5144
52. Engel P, Fagherazzi G, Boutten A, Dupré T, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F (2010) Serum 25(OH) vitamin D and risk of breast cancer: a nested case-control study from the French E3N cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19:2341–2350
53. Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (Stand 2024) NOAEL. URL: <https://www.efsa.europa.eu/de/glossary/noael> (zuletzt geprüft am: 15.01.2024)
54. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Stand 2024) EORTC QLQ Fragebögen. URL: <https://qol.eortc.org/questionnaires/> (zuletzt geprüft am: 15.01.2024)
55. Fachgesellschaft für Ernährungstherapie und Prävention (Stand 2024) Vitamin D (Calciferole) - Ernährungstherapeutische Aspekte. URL: <https://fet-ev.eu/vitamin-d/> (zuletzt geprüft am: 15.01.2024)
56. Frankfurter Allgemeine Zeitung (Stand 2017) Vitamin-D-Mangel: Sonne statt Tabletten. URL: <https://www.faz.net/aktuell/gesellschaft/gesundheit/vitamin-d-mangel-sonne-statt-tabletten-14983444.html> (zuletzt geprüft am: 15.01.2024)
57. Furmaniak AC, Menig M, Markes MH (2016) Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD005001
58. Gallagher CJ, Yalamanchili V, Smith LM, Yalamanchili MBBS V (2013) The Effect Of Vitamin D Supplementation On Serum 25OHD In Thin And Obese Women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 136:195–200
59. Gandini S, Boniol M, Haukka J, Byrnes G, Cox B, Sneyd MJ, Mullie P AP (2011) Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int J Cancer* 1128:1414–1424
60. Garland CF, Kim JJ, Mohr SB, Gorham ED, Grant WB, Giovannucci EL, Baggerly L, Hofflich H, Ramsdell JW, Zeng K, Heaney RP (2014) Meta-analysis of all-cause mortality according to serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Public Health* 104:43–50
61. Gaudio A, Xourafa A, Rapisarda R, Castellino P (2021) Therapeutic Options for the Management of Aromatase Inhibitor- Associated Bone Loss. *Endocrine, Metab Immune Disord - Drug Targets* 22:259–273
62. Gissel T, Rejnmark L, Mosekilde L VP (2008) Intake of vitamin D and risk of breast cancer--a meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 111:195–209
63. Gnagnarella P, Raimondi S, Aristarco V, Johansson HA, Bellerba F, Corso F, Gandini S (2020) Vitamin D Receptor Polymorphisms and Cancer. *Adv Exp Med Biol* 1268:53–114
64. Gospodarowicz M, Brierley J, Wittekind C (2016) TNM Classification of Malignant Tumours. 8th edition. Wiley Blackwell, Chichester
65. Grant WB, Moukayed M (2019) Vitamin D3 from Ultraviolet-B Exposure or Oral Intake in Relation to Cancer Incidence and Mortality. *Curr Nutr Rep* 8:203–211
66. Gröber U, Hübner J, Holzhauer P et al. (2010) Antioxidanzien und andere Mikronährstoffe in der komplementären Onkologie. *Der Onkol* 16:73–79
67. Gröber U, Holzhauer P, Kisters K, Holick MF, Adamietz IA (2016) Micronutrients in oncological intervention. *Nutrients* 8:1–30
68. Haines ST, Park SK (2012) Vitamin D supplementation: What's known, what to do, and what's needed. *Pharmacotherapy* 32:354–382

6. Literaturverzeichnis

69. Hanakam F, Ferrauti A (2017) *Ausdauertraining*. Springer, Berlin, Heidelberg
70. Harvie M (2014) Nutritional Supplements and Cancer: Potential Benefits and Proven Harms. *Am Soc Clin Oncol Educ B* 34:478–486
71. Heidari B, Mirghassemi MBH (2012) Seasonal variations in serum vitamin D according to age and sex. *Casp J Intern Med* 3:535–540
72. Heidrich J (2016) Vitamin D messen. *Dtsch Apotheker Zeitung* 156:266–281
73. Hintzpeter B, Mensink GBM, Thierfelder W, Müller MJ, Scheidt-Nave C (2008) Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr* 62:1079–1089
74. 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
75. Holick MF (2007) Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357:266–281
76. Holick MF, Chen TC (2008) Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 87:1080–2006
77. Holick MF (2015) Vitamin D Is Not as Toxic as Was Once Thought: A Historical and an Up-to-Date Perspective. *Mayo Clin Proc* 90:561–564
78. Hollis BW (2005) Circulating 25-Hydroxyvitamin D Levels Indicative of Vitamin D Sufficiency: Implications for Establishing a New Effective Dietary Intake Recommendation for Vitamin D. *J Nutr* 135:317–322
79. 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* 30:170–1843
80. Howell LP, Gandour-Edwards R, O'Sullivan D (1994) Application of the Scarff-Bloom-Richardson tumor grading system to fine-needle aspirates of the breast. *Am J Clin Pathol* 101:262–265
81. Huss L, Butt ST, Borgquist S, Elebro K, Sandsveden M, Rosendahl A, Manjer J (2019) Vitamin D receptor expression in invasive breast tumors and breast cancer survival. *Breast Cancer Res* 21:84
82. Hutagalung A (2016) LIAISON® 25 OH Vitamin D TOTAL Assay. *Angew Chemie Int Ed* 6:951–952
83. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Albain KS (1999) Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 341:2061–2067
84. Jennaro TS, Fang F, Kidwell KM, Smith EML, Vangipuram K, Burness ML, Griggs JJ, Van Poznak C, Hayes DF, Henry NL, Hertz DL (2020) Vitamin D deficiency increases severity of paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Breast Cancer Res Treat* 180:707–714
85. Jerônimo AF de A, Freitas ÂGQ, Weller M (2017) Risk factors of breast cancer and knowledge about the disease: an integrative revision of Latin American studies. *Cien Saude Colet* 22:135–149
86. Karger S, Roth A (2017) Vitamin D Untersuchung, Prävention und Behandlung eines Mangels. *Ärzteblatt Sachsen* 9:416–422
87. Katalinic A (2018) Editorial: Zahlen zur Krebslast in Deutschland. *Dtsch Arztebl Int* 115:569–570
88. Ketel IJG, Volman MNM, Seidell JC, Stehouwer CDA, Twisk JW, Lambalk CB (2007) Superiority of skinfold measurements and waist over waist-to-hip ratio for determination of body fat distribution in a population-based cohort of Caucasian Dutch adults. *Eur J Endocrinol* 156:655–661

6. Literaturverzeichnis

89. Keyhani E, Muhammadnejad A, Karimlou M (2012) Prevalence of HER-2-positive invasive breast cancer: a systematic review from Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 13:5477–5482
90. Kiechle M, Beinder E (2011) *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2nd edition. Elsevier, Urban & Fischer, Munich
91. Kiechle M, Friese K, Felberbaum R (2019) Lack of exercise, unhealthy diet and overweight: Avoidable risk factors for the development and prognosis of gynecological cancers. *Gynakologie* 52:480–481
92. Kim HJ, Koh BS, Yu JH, Lee JW, Son BH, Kim SB, Ahn SH (2014) Changes in serum hydroxyvitamin D levels of breast cancer patients during tamoxifen treatment or chemotherapy in premenopausal breast cancer patients. *Eur J Cancer* 50:1403–1411
93. Kim JS, Haule CC, Kim JH, Lim SM, Yoon KH, Kim JY, Park HS, Park S, Kim S II, Cho YU, Park BW (2018) Association between Changes in Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Survival in Patients with Breast Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *J Breast Cancer* 21:134–141
94. Kok DE, van den Berg MMGA, Posthuma L, van't Erve I, van Duijnhoven FJB, de Roos WK, Grosfeld S, Los M, Sommeijer DW, van Laarhoven HWM, Winkels RM, Kampman E (2019) Changes in Circulating Levels of 25-hydroxyvitamin D3 in Breast Cancer Patients Receiving Chemotherapy. *Nutr Cancer* 71:756–766
95. Konradt U, Fary Y (2006) Determinanten der Motivation und der Bereitschaft zur Teilnahme an Fragebogenstudien. *Z Psychol* 214:87–96
96. Kuo FC, Lu CH, Wu LW, Kao TW, Su SC, Liu JS, Chen KC, Chang CH, Kuo CC, Lee CH, Hsieh CH (2020) Comparison of 7-site skinfold measurement and dual-energy X-ray absorptiometry for estimating body fat percentage and regional adiposity in Taiwanese diabetic patients. *PLoS One* 15:e0236323
97. Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR (2018) Physical activity for women with breast cancer after adjuvant therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD011292
98. Leclair BM, Si C, Solomon J (2020) Vitamin D Supplementation and All-Cause Mortality. *Am Acad Fam Physicians* 102:Online.
99. Lee RT, Kwon N, Wu J, To C, To S, Szmulewitz R, Tchekmedyan R, Holmes HM, Olopade OI, Stadler WM, Von Roenn J (2021) Prevalence of potential interactions of medications, including herbs and supplements, before, during, and after chemotherapy in patients with breast and prostate cancer. *Cancer* 127:1827–1835
100. Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2021) S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (zuletzt geprüft am: 15.01.2024)
101. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, Trimble EL, Kaplan R, Montello MJ, Housman MG, Escarce JJ (2003) Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 21:1383–1389
102. Li X, Yang J, Peng L, Sahin AA, Huo L, Ward KC, O'Regan R, Torres MA, Meisel JL (2017) Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 161:279–287
103. Li Z, Wu L, Zhang J, Huang X, Thabane L, Li G (2021) Effect of Vitamin D Supplementation on Risk of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Nutr* 8:655727
104. Lim K, Thadhani R (2020) Vitamin D Toxicity. *J Bras Nefrol* 42:238–244
105. Linowiecka K, Wolnicka-Głubisz A, Brożyna AA (2021) Vitamin D endocrine system in breast cancer. *Acta Biochim Pol* 68:489–497

6. Literaturverzeichnis

106. 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. URL: <https://www.dge.de/fileadmin/dok/wissenschaft/stellungnahmen/DGE-Stellungnahme-VitD-210803.pdf> (zuletzt geprüft am: 28.01.2024)
107. Lope V, Castelló A, Mena-Bravo A, Amiano P, Aragonés N, Fernández-Villa T, Guevara M, Dierssen-Sotos T, Fernandez-Tardón G, Castaño-Vinyals G, Marcos-Gragera R, Moreno V, Salas-Trejo D, Diaz-Santos M, Oribe M, Romieu I, Kogevinas M, Priego-Capote F, Pérez-Gómez B, Pollán M (2018) Serum 25-hydroxyvitamin D and breast cancer risk by pathological subtype (MCC-Spain). *J Steroid Biochem Mol Biol* 182:4–13
108. López-Baena MT, Pérez-Roncero GR, Pérez-López FR, Mezones-Holguín E, Chedraui P (2020) Vitamin D, menopause, and aging: quo vadis? *Climacteric* 23:123–129
109. Maclaughlin J, Holick MF, Kasper K (1986) Aging Decreases the Capacity of Human Skin to Produce Vitamin D3. *Nutr Clin Pract* 1:57–58
110. Manuals Plus (Stand 2022) TANITA InnerScanV BC-601 Segmentale Körperanalysewaage Bedienungsanleitung. URL: https://manuals.plus/de/tanita/innerScanV-bc-601-segmental-body-composition-monitor-manual#features_and_functions (zuletzt geprüft am: 15.01.2024)
111. Marian MJ (2017) Dietary Supplements Commonly Used by Cancer Survivors: Are There Any Benefits? *Nutr Clin Pract* 32:607–627
112. Mathias D (2018) Gemäßigter Ausdauersport und unspezifische Immunabwehr. Springer, Berlin, Heidelberg
113. Max Rubner-Institut, Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel (2008) Nationale Verzehrsstudie II: Ergebnisbericht Teil 1. URL: https://www.mri.bund.de/fileadmin/MRI/Institute/EV/NVS_II_Abschlussbericht_Teil_1_mit_Ergaenzungsbericht.pdf (zuletzt geprüft am: 28.01.2024)
114. Max Rubner-Institut, Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel (2008) Nationale Verzehrsstudie II: Ergebnisbericht Teil 2. URL: https://www.mri.bund.de/fileadmin/MRI/Institute/EV/NVSII_Abschlussbericht_Teil_2.pdf (zuletzt geprüft am: 28.01.2024)
115. Mctiernan A, Friedenreich CM, Katzmarzyk PT, Powell KE, Macko R, Buchner D, Pescatello LS, Bloodgood B, Tennant B, Vaux-Bjerke A, George SM, Troiano RP, Piercy KL (2019) Physical Activity in Cancer Prevention and Survival: A Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc* 51:1252–1261
116. Merker M, Amsler A, Pereira R, Bolliger R, Tribolet P, Braun N, Hoess C, Pavlicek V, Bilz S, Sigrist S, Brändle M, Henzen C, Thomann R, Rutishauser J, Aujesky D, Rodondi N, Donzé J, Stanga Z, Mueller B, Schuetz P (2019) Vitamin D deficiency is highly prevalent in malnourished inpatients and associated with higher mortality: A prospective cohort study. *Med (United States)* 98:e18113
117. Moradi S, Shahdadian F, Mohammadi H, Rouhani MH (2020) A comparison of the effect of supplementation and sunlight exposure on serum vitamin D and parathyroid hormone: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* 60:1881–1889
118. Moyer VA (2014) Vitamin, mineral, and multivitamin supplements for the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: U.S. Preventive services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 160:558–564
119. Nasimi N, Sohrabi Z, Nunes EA, Sadeghi E, Jamshidi S, Gholami Z, Akbarzadeh M, Faghieh S, Akhlaghi M, Phillips SM (2023) Whey Protein Supplementation with or without Vitamin D on Sarcopenia-Related Measures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr* 14:762–773
120. National Cancer Institute (2017) Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0. URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf (zuletzt geprüft am: 16.01.2024)

6. Literaturverzeichnis

121. National Institutes of Health (Stand 2022) Vitamin D - Health Professional Fact Sheet. URL: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/#en17> (zuletzt geprüft am: 15.01.2024)
122. 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
123. o.V. (2005) In der Postmenopause mangelt es oft an Vitamin D. URL: <https://www.aerztezeitung.de/Medizin/In-der-Postmenopause-mangelt-es-oft-an-Vitamin-D-328551.html> (zuletzt geprüft am: 15.01.2024)
124. Park AH, Zhong S, Yang H, Jeong J, Lee C (2022) Impact of COVID-19 on physical activity: A rapid review. *J Glob Health* 12:05003
125. Paul FT (1914) Breast Tumours. *J R Soc Med* 7:276–279
126. Pfothenhauer KM, Shubrook JH (2017) Vitamin D deficiency, its role in health and disease, and current supplementation recommendations. *J Am Osteopath Assoc* 117:301–305
127. Pilz S, Tomaschitz A, Pieber TR, Lafer I, Drechsler C, Meinitzer A, Grammer TB, März W (2011) Vitamin D: Clinical implications beyond musculoskeletal diseases. *LaboratoriumsMedizin* 35:211–216
128. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, Povoroznyuk V, Balatska N, Barbosa AP, Karonova T, Rudenka E, Misiorowski W, Zakharova I, Rudenka A, Łukaszewicz J, Marcinowska-Suchowierska E, Łaszcz N, Abramowicz P, Bhattoa HP, Wimalawansa SJ (2018) Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 175:125–135
129. Poskitt EM, Cole TJ, Lawson DEM (1979) Diet, sunlight, and 25-hydroxy vitamin D in healthy children and adults. *Br Med J* 1:221–223
130. Puspitaningtyas H, Sulistyoningrum DC, Witaningrum R, Widodo I, Hardianti MS, Taroeno-Hariadi KW, Kurnianda J, Purwanto I, Hutajulu SH (2022) Vitamin D status in breast cancer cases following chemotherapy: A pre and post observational study in a tertiary hospital in Yogyakarta, Indonesia. *PLoS One* 17:1–17
131. Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch MA, Rieckmann N, Hintzpeter B, Mensink GBM (2015) Vitamin D status among adults in Germany - Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1) Chronic Disease epidemiology. *BMC Public Health* 15:1–15
132. Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch MA, Thamm M, Rieckmann N, Durazo-Arvizu RA, Dowling KG, Škrabáková Z, Cashman KD, Sempos CT, Mensink GBM (2018) Implications of standardization of serum 25-hydroxyvitamin D data for the evaluation of vitamin D status in Germany, including a temporal analysis. *BMC Public Health* 18:845
133. Rabenberg M (2019) Vitamin-D-Versorgung in Deutschland – Aktuelle Prävalenzen, gesundheitliche Auswirkungen und Effekte einer Messmethodenstandardisierung. Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin
134. Raschka C, Ruf S (2015) Wirkung von Ausdauertraining. Thieme, Stuttgart
135. Remelli F, Vitali A, Zurlo A, Volpato S (2019) Vitamin D deficiency and sarcopenia in older persons. *Nutrients* 11:2861
136. Robert Koch-Institut Wie wird der Vitamin-D-Status bestimmt und beurteilt? URL: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Vitamin_D/FAQ07.html (zuletzt geprüft am: 15.01.2024)
137. Robert Koch-Institut (2016) Vitamin-D-Status in Deutschland. *J Heal Monit* 1:36–42
138. Rondanelli M, Klersy C, Terracol G, Talluri J, Maugeri R, Guido D, Faliva MA, Solerte BS, Fioravanti M, Lukaski H, Perna S (2016) Whey protein, amino acids, and vitamin D supplementation with physical activity increases fat-free mass and strength, functionality, and quality of life and decreases inflammation in sarcopenic elderly. *Am J Clin Nutr* 103:830–840

6. Literaturverzeichnis

139. Rooney B V., Bigley AB, LaVoy EC, Laughlin M, Pedlar C, Simpson RJ (2018) Lymphocytes and monocytes egress peripheral blood within minutes after cessation of steady state exercise: A detailed temporal analysis of leukocyte extravasation. *Physiol Behav* 194:260–267
140. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB (2011) Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. *Endocrinol Metab Clin North Am* 32:181–194
141. Roth AJ, Kornblith AB, Batel-Copel L, Peabody E, Scher HI HJ (1998) Rapid screening for psychologic distress in men with prostate carcinoma: a pilot study. *Cancer* 82:1904–1908
142. Scharla S (2016) Influence of vitamin D on bones and muscle. *Diabetologie* 12:261–268
143. Schmidt T, Van Mackelenbergh M, Wesch D, Mundhenke C (2017) Physical activity influences the immune system of breast cancer patients. *J Cancer Res Ther* 13:392–398
144. Schweizer AM, Leiderer A, Mitterwallner V, Walentowitz A, Mathes GH, Steinbauer MJ (2021) Outdoor cycling activity affected by COVID-19 related epidemic-control-decisions. *PLoS One* 16:e0249268
145. Schweizerische Gesellschaft für Ernährung (2015) Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. URL: https://www.sge-ssn.ch/media/vitamin_d_aug2016_2aufl__1korr_nachdruck_s1.pdf (zuletzt geprüft am: 15.01.2023)
146. Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Menopause (Stand 2024) Menopause und Brustkrebs. URL: <https://meno-pause.ch/brustkrebs> (zuletzt geprüft am: 15.01.2024)
147. Schweizerisches Bundesamt für Gesundheit (Stand 2021) Sonne und UV-Strahlung. URL: https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesund-leben/umwelt-und-gesundheit/strahlung-radioaktivitaet-schall/elektromagnetische-felder-emf-uv-laser-licht/sonne_uv-strahlung.html (geprüft am: 28.01.2024)
148. Scott NW, Fayers PM, Aaronson NK, Bottomley A, De Graeff A, Groenvold M, Gundy C, Koller M, Petersen MA, Sprangers M (2008) Reference Values - This manual presents reference data for the QLQ-C30 based upon data provided by EORTC Quality of Life Members and other users of the QLQ-C30. URL: https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/reference_values_manual2008.pdf (zuletzt geprüft am: 15.01.2024)
149. Sempos CT, Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B, Yetley EA, Looker AC, Schleicher RL, Cao G, Burt V, Kramer H, Bailey RL, Dwyer JT, Zhang X, Gahche J, Coates PM, Picciano MF (2013) Is there a reverse J-shaped association between 25-hydroxyvitamin D and all-cause mortality? Results from the U.S. nationally representative NHANES. *J Clin Endocrinol Metab* 98:3001–3009
150. Shahrzad MK, Gharehgozlou R, Fadaei S, Hajian P, Mirzaei HR (2022) Association between serum Vitamin D levels and prognostic factors in nonmetastatic breast cancer patients. *J Res Med Sci* 27:56
151. Shakeri H, Pournaghi SJ, Hashemi J, Mohammad-Zadeh M, Akaberi A (2017) Do sufficient Vitamin D levels at the end of summer in children and adolescents provide an assurance of Vitamin D sufficiency at the end of winter? A cohort study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 30:1041–1046
152. Shao T, Klein P, Grossbard ML (2012) Vitamin D and breast cancer. *Oncologist* 17:54–64
153. Sinn HP, Kreipe H (2013) A brief overview of the WHO classification of breast tumors, 4th edition, focusing on issues and updates from the 3rd edition. *Breast Care* 8:149–154
154. Snellman G, Melhus H, Gedeborg R, Byberg L, Berglund L, Wernroth L, Michaëlsson K (2010) Determining vitamin D status: A comparison between commercially available assays. *PLoS One* 5:e11555

6. Literaturverzeichnis

155. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ, Bischoff-Ferrari HA, Cavalier E, Ebeling PR, Fardellone P, Gandini S, Gruson D, Guérin AP, Heickendorff L, Hollis BW, Ish-Shalom S, Jean G, von Landenberg P, Largura A, Olsson T, Pierrot-Deseilligny C, Pilz S, Tincani A, Valcour A, Zittermann A (2010) Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev* 9:709–715
156. Spedding S, Vanlint S, Morris H, Scragg R (2013) Does Vitamin D Sufficiency Equate to a Single Serum 25-Hydroxyvitamin D Level or Are Different Levels Required for Non-Skeletal Diseases? *Nutrients* 5:5127
157. Sportega (Stand 2024) Tanita Personenwaage BC-601. URL: <https://www.sportega.de/tanita-personenwaage-mit-sd-kartenslot-bc-601/dFTNT016> (zuletzt geprüft am: 15.01.2024)
158. Steyer R, Schwenkmezger P, Notz P, Eid M (1997) Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen. Hogrefe, Göttingen
159. Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y, Shi W, Jiang J, Yao P-P, Zhu H-P (2017) Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci* 13:1387–1397
160. Tan ML, Idris DB, Teo LW, Loh SY, Seow GC, Chia YY, Tin AS (2014) Validation of EORTC QLQ-C30 and QLQ-BR23 questionnaires in the measurement of quality of life of breast cancer patients in Singapore. *Asia-Pacific J Oncol Nurs* 1:22–32
161. Tanita Official Store Europe (Stand 2024) Tanita BC-601. URL: <https://tanita.de/bc-601> (zuletzt geprüft am: 17.01.2024)
162. Tavera-Mendoza LE, Westerling T, Libby E, Marusyk A, Cato L, Cassani R, Cameron LA, Ficarro SB, Marto JA, Klawitter J, Brown M (2017) Vitamin D receptor regulates autophagy in the normal mammary gland and in luminal breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114:2186–2194
163. Testberichte (Stand 2024) Tanita BC-601. URL: <https://www.testberichte.de/p/tanita-tests/bc-601-sd-testbericht.html> (zuletzt geprüft am: 15.01.2024)
164. Thiel C, Bernardi A, Hübscher M (2017) Körperliches Training in Prävention und Therapie – Gestaltung und Effekte. Springer, Berlin, Heidelberg
165. 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
166. Tönnies S, Plöhn S, Krippendorf U (1996) Skalen zur psychischen Gesundheit. Hogrefe, Göttingen
167. Townsley CA, Selby R, Siu LL (2005) Systematic review of barriers to the recruitment of older patients with cancer onto clinical trials. *J Clin Oncol* 23:3112–3124
168. Uth J, Hornstrup T, Christensen JF, Christensen KB, Jørgensen NR, Schmidt JF, Brasso K, Jakobsen MD, Sundstrup E, Andersen LL, Rørth M, Midtgaard J, Krstrup P, Helge EW (2016) Efficacy of recreational football on bone health, body composition, and physical functioning in men with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy: 32-week follow-up of the FC prostate randomised controlled trial. *Osteoporos Int* 27:1507–1518
169. Vanhevel J, Verlinden L, Doms S, Wildiers H, Verstuyf A (2022) The role of vitamin D in breast cancer risk and progression. *Endocr Relat Cancer* 29:33–55
170. Vanoirbeek E, Krishnan A V, Guy Eelen I, Verlinden L, Bouillon R, Feldman D, Verstuyf A (2011) The Anti-Cancer and Anti-Inflammatory Actions of 1,25(OH)₂D₃. *Best Pr Res Clin Endocrinol Metab* 25:593–604
171. Verger E, Salamero M, Conill C (1992) Can Karnofsky performance status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and vice versa? *Eur J Cancer* 28:1328–1330

6. Literaturverzeichnis

172. Vernieri C, Nichetti F, Raimondi A, Pusceddu S, Platania M, Berrino F, de Braud F (2018) Diet and supplements in cancer prevention and treatment: Clinical evidences and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol* 123:57–73
173. Voutsadakis IA (2020) Vitamin D receptor (VDR) and metabolizing enzymes CYP27B1 and CYP24A1 in breast cancer. *Mol Biol Rep* 47:9821–9830
174. 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
175. Vranić L, Mikolašević I, Milić S (2019) Vitamin D deficiency: Consequence or cause of obesity? *Med* 55:541
176. Welsh J (2004) Vitamin D and breast cancer: insights from animal models. *Am J Clin Nutr* 80:1721–1724
177. Williams JD, Aggarwal A, Swami S, Krishnan A V., Ji L, Albertelli MA, Feldman BJ (2016) Tumor Autonomous Effects of Vitamin D Deficiency Promote Breast Cancer Metastasis. *Endocrinology* 157:1341–1347
178. Wirtz P, Baumann FT (2018) Physical Activity, Exercise and Breast Cancer-What Is the Evidence for Rehabilitation, Aftercare, and Survival? A Review. *Breast Care* 13:93–101
179. World Health Organization (Stand 2010) A healthy lifestyle - WHO recommendations. URL: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations> (zuletzt geprüft am: 15.01.2024)
180. World Medical Association (2013) Deklaration von Helsinki-Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen (Vereinigte Staaten). URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/pdf-Ordner/International/Deklaration_von_Helsinki_2013_20190905.pdf (zuletzt geprüft am: 15.01.2024)
181. Yang ZJ, Yu Y, Chi JR, Guan M, Zhao Y, Cao XC (2018) The combined pN stage and breast cancer subtypes in breast cancer: a better discriminator of outcome can be used to refine the 8th AJCC staging manual. *Breast Cancer* 25:315–324
182. Yao S, Kwan ML, Ergas IJ, Roh JM, Cheng TYD, Hong CC, McCann SE, Tang L, Davis W, Liu S, Quesenberry CP, Lee MM, Ambrosone CB, Kushi LH (2017) Association of Serum Level of Vitamin D at Diagnosis With Breast Cancer Survival: A Case-Cohort Analysis in the Pathways Study. *JAMA Oncol* 3:351–357
183. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H (2010) Meta-analysis: Serum vitamin D and breast cancer risk. *Eur J Cancer* 46:2196–2205
184. Zemlin C, Stuhler C, Schleicher JT, Wörmann C, Altmayer L, Lang M, Scherer LS, Thul IC, Müller C, Kaiser E, Stutz R, Goedicke-Fritz S, Ketter L, Zemlin M, Wagenpfeil G, Steffgen G, Solomayer EF (2021) Longitudinal Assessment of Physical Activity, Fitness, Body Composition, Immunological Biomarkers, and Psychological Parameters During the First Year After Diagnosis in Women With Non-Metastatic Breast Cancer: The BEGYN Study Protocol. *Front Oncol* 11:762709
185. Zemlin C, Altmayer L, Stuhler C, Schleicher JT, Wörmann C, Lang M, Scherer LS, Thul IC, Spenner LS, Simon JA, Wind A, Kaiser E, Weber R, Goedicke-Fritz S, Wagenpfeil G, Zemlin M, Solomayer EF, Reichrath J, Müller C (2023) Prevalence and Relevance of Vitamin D Deficiency in Newly Diagnosed Breast Cancer Patients: A Pilot Study. *Nutrients* 15:1450
186. Zentrum für Krebsregisterdaten, Robert Koch-Institut (2019) Krebs in Deutschland. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2023/kid_2023_c00_97_krebs_gesamt.pdf?__blob=publicationFile (zuletzt geprüft am: 15.01.2024)
187. Zentrum für Krebsregisterdaten, Robert Koch-Institut (2019) Krebs in Deutschland - Brustdrüse. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2023/kid_2023_c50_brust.pdf?__blob=publicationFile (zuletzt geprüft am: 15.01.2024)

6. Literaturverzeichnis

188. Zhang Y, Fang F, Tang J, Jia L, Feng Y, Xu P, Faramand A (2019) Association between Vitamin D supplementation and mortality: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 366:14673
189. Zigmond A, Snaith R (1983) The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 67:361–370
190. Zinser GM, McEleney K, Welsh JE (2003) Characterization of mammary tumor cell lines from wild type and vitamin D3 receptor knockout mice. *Mol Cell Endocrinol* 200:67–80

7. Anhang

7.1. Vitamin-D-Fragebogen

Fragebogen: Vitamin D

Datum: _____

ID: _____

1. Die im Sonnenlicht enthaltene UV-Strahlung wird von unserem Körper benötigt, um Vitamin D herzustellen. So kann man einen Vitamin-D-Mangel nicht nur mit Medikamenten (z. B. Dekristol) behandeln, sondern zusätzlich auch durch den vermehrten, aber dosierten Aufenthalt in der Sonne. Wussten Sie das?

Ja Nein

Falls Sie **Ja** angekreuzt haben: Würden Sie sagen, dass Sie sich aufgrund dieses Wissens vermehrt in der Sonne aufgehalten haben?

Ja Nein

2. Ein erhebliches Übermaß an der im Sonnenlicht enthaltenen UV-Strahlung kann in den Hautzellen zu Schädigungen des Erbguts führen und zur Entstehung von Hautkrebs beitragen. Wussten Sie das?

Ja Nein

Falls Sie **Ja** angekreuzt haben: Würden Sie sagen, dass Sie sich aufgrund dieses Wissens vermindert in der Sonne aufgehalten haben?

Ja Nein

3. Welcher Hauttyp trifft eher auf Sie zu?

helle Hautfarbe, hellrotes oder blondes Haar, blaue oder grüne Augen = **Hauttyp I/II**

mittlere Hautfarbe, dunkle Haare, braune Augen = **Hauttyp III**

4. Täglicher Aufenthalt in der Sonne (Sonnenbaden): min = Minuten

- | | | | | | |
|-------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| • Frühling: | <input type="checkbox"/> < 10 min | <input type="checkbox"/> 10-20 min | <input type="checkbox"/> 15-25 min | <input type="checkbox"/> 25-50 min | <input type="checkbox"/> > 50 min |
| • Sommer: | <input type="checkbox"/> < 5 min | <input type="checkbox"/> 5-10 min | <input type="checkbox"/> 10-15 min | <input type="checkbox"/> 15-30 min | <input type="checkbox"/> > 30 min |
| • Herbst: | <input type="checkbox"/> < 10 min | <input type="checkbox"/> 10-20 min | <input type="checkbox"/> 15-25 min | <input type="checkbox"/> 25-50 min | <input type="checkbox"/> > 50 min |
| • Winter: | <input type="checkbox"/> < 10 min | <input type="checkbox"/> 10-20 min | <input type="checkbox"/> 15-25 min | <input type="checkbox"/> 25-50 min | <input type="checkbox"/> > 50 min |

5. Verwendung von Sonnenschutzmittel (z. B. Sonnencreme, lange Kleidung, Schatten): d = Tag/e

- | | | | | |
|-------------|------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| • Frühling: | <input type="checkbox"/> nie | <input type="checkbox"/> 1-3 d/Woche | <input type="checkbox"/> 3-6 d/Woche | <input type="checkbox"/> jeden Tag |
| • Sommer: | <input type="checkbox"/> nie | <input type="checkbox"/> 1-3 d/Woche | <input type="checkbox"/> 3-6 d/Woche | <input type="checkbox"/> jeden Tag |
| • Herbst: | <input type="checkbox"/> nie | <input type="checkbox"/> 1-3 d/Woche | <input type="checkbox"/> 3-6 d/Woche | <input type="checkbox"/> jeden Tag |
| • Winter: | <input type="checkbox"/> nie | <input type="checkbox"/> 1-3 d/Woche | <input type="checkbox"/> 3-6 d/Woche | <input type="checkbox"/> jeden Tag |

6. Vermeiden Sie es, sich in den Mittags- bzw. Sonnenstunden (von 12-16 Uhr) draußen aufzuhalten?

- | | | | | |
|-------------|------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| • Frühling: | <input type="checkbox"/> nie | <input type="checkbox"/> 1-3 d/Woche | <input type="checkbox"/> 3-6 d/Woche | <input type="checkbox"/> jeden Tag |
| • Sommer: | <input type="checkbox"/> nie | <input type="checkbox"/> 1-3 d/Woche | <input type="checkbox"/> 3-6 d/Woche | <input type="checkbox"/> jeden Tag |
| • Herbst: | <input type="checkbox"/> nie | <input type="checkbox"/> 1-3 d/Woche | <input type="checkbox"/> 3-6 d/Woche | <input type="checkbox"/> jeden Tag |
| • Winter: | <input type="checkbox"/> nie | <input type="checkbox"/> 1-3 d/Woche | <input type="checkbox"/> 3-6 d/Woche | <input type="checkbox"/> jeden Tag |

7. Wie häufig essen Sie folgende Lebensmittel?

- | | | | |
|--|------------------------------|-----------------|-----------------|
| • Hering/Forelle/Lachs: | <input type="checkbox"/> nie | _____ pro Woche | _____ pro Monat |
| • Makrele/Thunfisch: | <input type="checkbox"/> nie | _____ pro Woche | _____ pro Monat |
| • Eier/Margarine: | <input type="checkbox"/> nie | _____ pro Woche | _____ pro Monat |
| • Sahne/Gouda/Butter: | <input type="checkbox"/> nie | _____ pro Woche | _____ pro Monat |
| • Vollmilch/Quark/Joghurt: | <input type="checkbox"/> nie | _____ pro Woche | _____ pro Monat |
| • Pfifferlinge/Champignons/Steinpilze: | <input type="checkbox"/> nie | _____ pro Woche | _____ pro Monat |
| • Rinder-/Kalbsleber: | <input type="checkbox"/> nie | _____ pro Woche | _____ pro Monat |
| • Lebertran: | <input type="checkbox"/> nie | _____ pro Woche | _____ pro Monat |
| • Wein/Sekt: | <input type="checkbox"/> nie | _____ pro Woche | _____ pro Monat |

7.2. Spearman-Korrelationsanalyse zwischen dem 25(OH)D-Serumspiegel und den Parametern der Körperanalysewaage zu allen fünf Messzeitpunkten

Messung			Vitamin D	Gewicht	BMI	Körperfettanteil	Viszeralfett	Muskelmasse	Knochenmasse			
0-Messung	Spearman-Rho	Vitamin D	Korrelationskoeffizient	1,000	-,091	-,089	-,172	-,093	,009	,008		
			Sig. (2-seitig)	.	,349	,358	,075	,340	,929	,933		
		Gewicht	Korrelationskoeffizient	108	1,000	,894**	,758**	,659**	,788**	,783**		
			Sig. (2-seitig)	.	108	108	108	108	108	108		
		BMI	Korrelationskoeffizient	108	110	1,000	,839**	,837**	,572**	,568**		
			Sig. (2-seitig)	.	108	110	110	110	110	110		
		Körperfettanteil	Korrelationskoeffizient	108	110	110	1,000	,856**	,255**	,250**		
			Sig. (2-seitig)	.	108	110	110	110	110	110		
		Viszeralfett	Korrelationskoeffizient	108	110	110	110	1,000	,216**	,221**		
			Sig. (2-seitig)	.	108	110	110	110	110	110		
		Muskelmasse	Korrelationskoeffizient	108	110	110	110	110	1,000	,993**		
			Sig. (2-seitig)	.	108	110	110	110	110	110		
		Knochenmasse	Korrelationskoeffizient	108	110	110	110	110	110	1,000		
			Sig. (2-seitig)	.	108	110	110	110	110	110		
		A-Messung	Spearman-Rho	Vitamin D	Korrelationskoeffizient	1,000	-,144	-,172	-,037	-,026	-,199*	-,202*
					Sig. (2-seitig)	.	,153	,087	,718	,798	,048	,045
				Gewicht	Korrelationskoeffizient	100	1,000	,903**	,762**	,690**	,860**	,796**
					Sig. (2-seitig)	.	100	101	101	100	100	100
				BMI	Korrelationskoeffizient	100	101	1,000	,820**	,818**	,679**	,629**
					Sig. (2-seitig)	.	100	101	101	100	100	100
				Körperfettanteil	Korrelationskoeffizient	100	101	101	1,000	,768**	,368**	,324**
					Sig. (2-seitig)	.	100	101	101	100	100	100
				Viszeralfett	Korrelationskoeffizient	100	100	100	100	1,000	,375**	,354**
					Sig. (2-seitig)	.	100	100	100	100	100	100
Muskelmasse	Korrelationskoeffizient			100	100	100	100	100	1,000	,937**		
	Sig. (2-seitig)			.	100	100	100	100	100	100		
Knochenmasse	Korrelationskoeffizient			100	100	100	100	100	100	1,000		
	Sig. (2-seitig)			.	100	100	100	100	100	100		
B-Messung	Spearman-Rho			Vitamin D	Korrelationskoeffizient	1,000	-,056	-,060	-,100	,059	,018	,016
					Sig. (2-seitig)	.	,593	,562	,336	,569	,864	,879
				Gewicht	Korrelationskoeffizient	96	1,000	,898**	,759**	,656**	,842**	,825**
					Sig. (2-seitig)	.	96	95	95	95	95	95
				BMI	Korrelationskoeffizient	96	95	1,000	,844**	,817**	,641**	,622**
					Sig. (2-seitig)	.	96	95	95	95	95	95
				Körperfettanteil	Korrelationskoeffizient	96	95	95	1,000	,839**	,314**	,291**
					Sig. (2-seitig)	.	96	95	95	95	95	95
				Viszeralfett	Korrelationskoeffizient	96	95	95	95	1,000	,287**	,262**
					Sig. (2-seitig)	.	96	95	95	95	95	95
		Muskelmasse	Korrelationskoeffizient	96	95	95	95	95	1,000	,994**		
			Sig. (2-seitig)	.	96	95	95	95	95	95		
		Knochenmasse	Korrelationskoeffizient	96	95	95	95	95	95	1,000		
			Sig. (2-seitig)	.	96	95	95	95	95	95		
		C-Messung	Spearman-Rho	Vitamin D	Korrelationskoeffizient	1,000	-,273**	-,223*	-,257*	-,094	-,154	-,185
					Sig. (2-seitig)	.	,009	,034	,014	,378	,146	,082
				Gewicht	Korrelationskoeffizient	92	1,000	,902**	,815**	,670**	,844**	,830**
					Sig. (2-seitig)	.	92	91	91	90	90	89
				BMI	Korrelationskoeffizient	91	91	1,000	,875**	,829**	,656**	,637**
					Sig. (2-seitig)	.	91	91	91	90	90	89
				Körperfettanteil	Korrelationskoeffizient	91	91	91	1,000	,810**	,404**	,380**
					Sig. (2-seitig)	.	91	91	91	90	90	89
				Viszeralfett	Korrelationskoeffizient	91	90	90	90	1,000	,352**	,320**
					Sig. (2-seitig)	.	91	90	90	90	90	89
Muskelmasse	Korrelationskoeffizient			91	90	90	90	90	1,000	,992**		
	Sig. (2-seitig)			.	91	90	90	90	90	89		
Knochenmasse	Korrelationskoeffizient			91	90	90	90	90	90	1,000		
	Sig. (2-seitig)			.	91	90	90	90	90	89		
D-Messung	Spearman-Rho			Vitamin D	Korrelationskoeffizient	1,000	-,377**	-,364**	-,385**	-,201	-,220*	-,217*
					Sig. (2-seitig)	.	91	91	91	91	91	91
				Gewicht	Korrelationskoeffizient	91	1,000	,900**	,791**	,644**	,849**	,846**
					Sig. (2-seitig)	.	91	91	91	91	91	91
				BMI	Korrelationskoeffizient	91	91	1,000	,842**	,815**	,666**	,658**
					Sig. (2-seitig)	.	91	91	91	91	91	91
				Körperfettanteil	Korrelationskoeffizient	91	91	91	1,000	,782**	,379**	,376**
					Sig. (2-seitig)	.	91	91	91	91	91	91
				Viszeralfett	Korrelationskoeffizient	91	91	91	91	1,000	,307**	,312**
					Sig. (2-seitig)	.	91	91	91	91	91	91
		Muskelmasse	Korrelationskoeffizient	91	91	91	91	91	1,000	,990**		
			Sig. (2-seitig)	.	91	91	91	91	91	91		
		Knochenmasse	Korrelationskoeffizient	91	91	91	91	91	91	1,000		
			Sig. (2-seitig)	.	91	91	91	91	91	91		

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).
* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

8. Publikationen

8.1. Publikationen zur Thematik der vorliegenden Arbeit

2023 Zemlin C, **Altmayer L**, Stuhler C, Schleicher JT, Wörmann C, Lang M, Scherer LS, Thul IC, Spenner LS, Simon JA, Wind A, Kaiser E, Weber R, Goedicke-Fritz S, Wagenpfeil G, Zemlin M, Solomayer EF, Reichrath J, Müller C. Prevalence and Relevance of Vitamin D Deficiency in Newly Diagnosed Breast Cancer Patients: A Pilot Study. *Nutrients*. 2023 Mar 17;15(6):1450. doi: 10.3390/nu15061450. PMID: 36986179; PMCID: PMC10056197.

eingereicht Zemlin C, **Altmayer L**, Lang M, Schleicher JT, Stuhler C, Wörmann C, Scherer LS, Thul IC, Spenner LS, Simon JA, Wind A, Kaiser E, Weber R, Goedicke-Fritz S, Wagenpfeil G, Zemlin M, Solomayer EF, Reichrath J, Müller C. Course of Vitamin D levels in newly diagnosed breast cancer patients over one year with quarterly controls and substitution. (*Nutrients*).

8.2. Weitere Publikationen im Rahmen der BeGyn-Studie

2021 Zemlin C, Stuhler C, Schleicher JT, Wörmann C, **Altmayer L**, Lang M, Scherer LS, Thul IC, Müller C, Kaiser E, Stutz R, Goedicke-Fritz S, Ketter L, Zemlin M, Wagenpfeil G, Steffgen G, Solomayer EF. Longitudinal Assessment of Physical Activity, Fitness, Body Composition, Immunological Biomarkers, and Psychological Parameters During the First Year After Diagnosis in Women With Non-Metastatic Breast Cancer: The BEGYN Study Protocol. *Front Oncol*. 2021 Oct 19;11:762709. doi: 10.3389/fonc.2021.762709. PMID: 34737966; PMCID: PMC8560964.

2023 Zemlin C, Schleicher JT, **Altmayer L**, Stuhler C, Wörmann C, Lang M, Scherer LS, Thul IC, Spenner LS, Simon JA, Wind A, Kaiser E, Weber R, Goedicke-Fritz S, Wagenpfeil G, Zemlin M, Steffgen G, Solomayer EF, Müller C. Improved awareness of physical activities is associated with a gain of fitness and a stable body weight in breast cancer patients during the first year of antineoplastic therapy: the BEGYN-1 study. *Front Oncol*. 2023 Aug 11;13:1198157. doi: 10.3389/fonc.2023.1198157. PMID: 37637039; PMCID: PMC10456044.

9. Danksagung

An erster Stelle bedanke ich mich bei Herrn Professor Doktor Erich-Franz Solomayer für die Gelegenheit zur klinischen und wissenschaftlichen Arbeit und für die Möglichkeit zur Verfassung einer Dissertation in seiner Klinik.

Mein größter Dank gilt meiner Betreuerin und Mentorin Frau Doktor Cosima Zemlin, die mir stets mit motivierenden Vorschlägen half, die mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite stand und die mich während des gesamten Prozesses dieser Arbeit tatkräftig unterstützte und förderte. Ihre Ideen und ihre konstruktive Kritik prägen diese Arbeit maßgeblich. Durch die enge Zusammenarbeit an diesem Forschungsprojekt konnte ich im Umgang mit Patienten viel lernen, persönlich weiter wachsen und viel für meinen weiteren beruflichen Weg mitnehmen.

Herrn Professor Doktor Michael Zemlin möchte ich ebenso danken für seine produktiven Anregungen und Lösungsvorschläge und für seine offene und freundliche Art und dass er uns die Räumlichkeiten und Ressourcen der Kinderklinik zur Verfügung stellte. Ich danke auch Frau Elisabeth Kaiser, Regine Weber und Sybelle Goedicke-Fritz aus dem Labor der Kinderklinik für die tolle Teamarbeit.

Für eine ebenfalls tolle Teamarbeit danke ich allen Mit-Doktorandinnen der BeGyn-Studie, mit denen ich viele schöne und lehrreiche Stunden verbrachte und die immer ein offenes Ohr für Fragen und Probleme hatten: Carolin Wörmann, Marina Lang, Laura-Sophie Scherer, Julia Schleicher, Caroline Stuhler, Ida Thul, Lisanne Spinner, Jana Simon sowie Alina Wind.

Mein ausdrücklicher Dank gilt auch Frau Diplom-Statistikerin Gudrun Wagenpfeil für ihre unermüdlichen statistischen Hilfestellungen und ihre Geduld. Ohne ihr Zutun wären die statistischen Auswertungen in dieser qualitativen Form nicht möglich gewesen.

Des Weiteren möchte ich mich auch besonders bei Frau Doktor Carolin Müller bedanken, zum einen für die großartige Zusammenarbeit bei den verschiedenen Publikationen, zum anderen für das Einbringen wertvoller Ideen in diese Arbeit.

Herrn Professor Doktor Jörg Reichrath danke ich für seine fachspezifischen Ratschläge und Ideen, die sowohl diese Arbeit als auch die Arbeit an den Publikationen ausschlaggebend voranbrachten.

Zudem bedanke ich mich bei allen Probandinnen der BeGyn-Studie, ohne deren Teilnahme und Engagement das Projekt gar nicht möglich gewesen wäre.

Zu guter Letzt möchte ich meiner ganzen Familie und all meinen Freunden danken, die mir zu jeder Zeit aufbauend zur Seite standen. Ein besonders herzlicher Dank geht an meine Eltern, Mechthild Altmayer und Professor Doktor Gerd Waschbusch, sowie an meinen Partner Mert Tokcan, ohne deren liebe- und aufopferungsvolle Unterstützung und permanente Geduld diese Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen wäre. Sie waren mir zu jedem Zeitpunkt eine große Stütze und leisteten mir mit jeder erdenklichen Hilfestellung Beistand. Vielen Dank!

10. Lebenslauf

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