Vitamin D zur Krebstherapie?

In zwei klinischen Studien war eine Vitamin-D-Supplementation bei Kolorektalkarzinomen und anderen Krebserkrankungen des Gastrointestinaltrakts mit einem positiven Trend bezüglich des progressionsfreien Überlebens aber keinem Nutzen im Hinblick auf das Gesamtüberleben verbunden.

JAMA

In Beobachtungsstudien waren hohe 25-Hydroxyvitamin-D3-(25[OH]D-) Plasmaspiegel mit einer Senkung des Darmkrebsrisikos und einem verbesserten Überleben bei Darmkrebspatienten verbunden. Deshalb gingen Wissenschaftler jetzt auch in zwei prospektiven klinischen Studien der Frage nach, ob die Situation von Patienten mit Kolorektalkarzinomen oder anderen Krebserkrankungen des Gastrointestinal-(GI-)Trakts mit einer Vitamin-D-Supplementation verbessert werden können.

Chemotherapie plus Vitamin D

In der doppelblinden, randomisierten Phase-II-Studie SUNSHINE untersuchte ein US-amerikanisches Team den Nutzen einer oralen Vitamin-D3-Supplementation als Add-on zur Chemotherapie (mFOLFOX6 plus Bevacizumab, alle 2 Wochen) bei 139 Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Kolorektalkarzinomen. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Bis zur Progression der Erkrankung erhielten 69 Teilnehmer hoch dosiertes Vitamin D3 (8000 IU/Tag während der ersten 2 Wochen, danach 4000 IU/Tag), die anderen 70 eine Standarddosierung (400 IU/Tag). Die mediane Follow-up-Dauer betrug 22,9 Monate.

Unter der hohen Vitamin-D3-Dosierung zeigte sich eine statistisch nicht signifikante Verbesserung des durchschnittlichen progressionsfreien Überlebens im Vergleich zur Standarddosierung (13 Monate vs. 11 Monate). In einer ergänzenden Analyse resultierte die hohe Vitamin-D3-Dosierung jedoch in einer signifikant verbesserten multivariaten Hazard Ratio (HR) bezüglich des progressionsfreien Überlebens oder des Todes (0,64; einseitiges 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0–0,90).

Im Hinblick auf die objektive Tumoransprechrate (58 vs. 63%) und das Gesamtüberleben wurde zwischen beiden Gruppen kein Unterschied beobachtet (beide 24,3 Monate).

Vitamin D nach Resektion

An der randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie [AMATERASU] nahmen 417 Patienten einer japanischen Universitätsklinik teil, die an luminalen GI-Krebserkrankungen (Kolon/Rektum: 48%, Magen: 42%, Ösophagus: 10%) in den Stadien 1 bis 3 litten. Alle Patienten hatten sich einem chirurgischen Eingriff mit vollständiger Tumorresektion unterzogen. 251 von ihnen erhielten eine orale Vitamin-D-Supplementation mit 2000 IU/Tag, die verbleibenden 166 Plazebo. Der mediane Beobachtungszeitraum lag bei 3,5 Jahren.

Das progressionsfreie 5-Jahres-Überleben (primärer Endpunkt) lag unter der Vitamin-D-Supplementation bei 77 Prozent und unter Plazebo bei 66 Prozent. In der nicht adjustierten Analyse war die Vitamin-D-Supplementation nicht mit einem signifikant reduzierten Risiko für ein Rezidiv oder den Tod verbunden (HR: 0,76; 95%-KI: 0,50–1,14). Da die Patienten der Vitamin-D-Gruppe älter waren als die der Plazebogruppe, führten die Wissenschaftler zusätzlich eine altersjustierte Analyse durch. Hier war das Risiko für ein Rezidiv oder Tod unter der Vitamin-D-Supplementation statistisch signifikant geringer als unter Plazebo (HR: 0,66; 95%-KI: 0,43–0,99).

Im Hinblick auf das 5-Jahres-Gesamtüberleben zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen (82 vs. 81%; HR für Tod: 0,95 [95%-KI: 0,57–1,57]).

Weitere Studien nötig

Im Rahmen der Ergebnisdiskussion weisen beide Studienteams auf Limitationen ihrer Untersuchungen hin. In der SUNSHINE-Studie war die Anzahl der Teilnehmer zu gering und die Beobachtungsdauer zu kurz, um den Nutzen der Vitamin-D-Supplementation bezüglich des Gesamtüberlebens umfänglich beurteilen zu können. In der AMASERATU-Studie war das Patientenkollektiv zur Identifizierung signifikanter Unterschiede innerhalb der Subgruppen zu heterogen.

Im begleitenden Editorial wird ebenfalls die zu geringe statistische Aussagekraft der beiden Studien bemängelt und darauf hingewiesen, dass Patienten mit den niedrigsten 25(OH)D-Spiegeln häufig am meisten von einer Supplementation profitieren, in den beiden vorgestellten Studien jedoch nicht. In der SUNSHINE-Studie war das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit 25(OH)D-Ausgangsspiegeln ≤ 20 ng/ml und > 20 ng/ml vergleichbar. In der AMATERASU-Studie zeigte sich bei Patienten mit 25(OH)D-Ausgangsspiegeln zwischen 20 und 40 ng/ml ein besseres rezidivfreies Überleben im Vergleich zu Plazebo, bei Patienten mit geringeren Basiswerten dagegen nicht. Diese Beobachtung könnte deshalb darauf hindeuten, dass die Vitamin-D-Dosierung bei ausgeprägteren Defiziten nicht ausreichte.

Studienteams und Kommentatoren plädieren für umfangreichere klinische Studien mit längerer Beobachtungsdauer, um die Effekte von Vitamin D bei Krebserkrankungen des GI-Trakts besser beurteilen zu können.

PS ▲

Quellen:
Ng Kimmie et al.: Effect of high-dose vs standard-dose vitamin D3 supplementation on progression-free survival among patients with advanced or metastatic colorectal cancer: the SUNSHINE randomized clinical trial. JAMA 2019; 321(14): 1370–1379.
Urashima M et al.: Effect of vitamin D supplementation on relapse-free survival among patients with digestive tract cancers: the AMATERASU randomized clinical trial. JAMA 2019; 321(14): 1361–1369.
Barry EL et al.: Vitamin D as cancer therapy? Insights from 2 new trials. JAMA 2019; 321(14): 1354–1355.

Interessenlage: 15 der 28 Autoren der SUNSHINE-Studie haben Gelder von verschiedenen Pharmaunternehmen erhalten. Die 7 Autoren der AMATERASU-Studie und die 3 Autoren des Kommentars im Editorial erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.