

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Vitamin D: Was der Gynäkologe wissen sollte

Pilz S, Tomaschitz A, Kienreich K, März W

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2011; 8 (6), 384-389

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

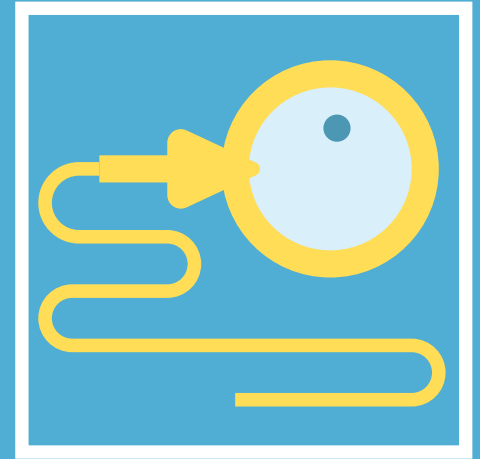
Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

SAVE THE DATE

10. DVR-KONGRESS

20.09.-22.09.2023



World Conference Center **BONN**

Prof. Dr. med. Jean-Pierre Allam
PD Dr. rer. nat. Verena Nordhoff
Prof. Dr. med. Nicole Sanger

BACK TO THE FUTURE

Vitamin D: Was der Gynäkologe wissen sollte

S. Pilz^{1,2}, A. Tomaschitz¹, K. Kienreich¹, W. März³⁻⁵

Vitamin D ist klassischerweise bekannt für seine Wirkungen in der Rachitisprophylaxe und eine Standardtherapie in der Osteoporosebehandlung. Vitamin-D-Rezeptoren (VDR) wurden jedoch in praktisch allen Zellen des menschlichen Körpers nachgewiesen und rezente Studien deuten darauf hin, dass das endokrine Vitamin-D-System auch eine wichtige Rolle bei vielen extraskelettalen Erkrankungen spielt. Es ist daher sehr besorgniserregend, dass die Mehrheit der Allgemeinbevölkerung erniedrigte 25-Hydroxyvitamin-D- (25[OH]D-) Werte aufweist. Dies ist hauptsächlich die Konsequenz einer Lifestyle-assoziierten Einschränkung der Sonnenlichtexposition mit folglich reduzierter Vitamin-D-Synthese in der Haut. In diesem Übersichtsartikel fassen wir die klinische Bedeutung des Vitamin-D-Status für bestimmte gynäkologische Erkrankungen kurz zusammen. Im Speziellen berichten wir, dass Vitamin-D-Mangel mit (1) Schwangerschaftskomplikationen, (2) eingeschränkter Fertilität und polyzystischem Ovar-Syndrom (PCOS) sowie (3) Krebserkrankungen assoziiert ist. Einige Interventionsstudien deuten bereits darauf hin, dass Vitamin-D-Supplementierung positive Auswirkungen auf diese Erkrankungen haben könnte. Die derzeitige Evidenzlage ist aber noch unzureichend, um spezielle Empfehlungen für die Vitamin-D-Therapie bei gynäkologischen Erkrankungen auszusprechen. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass etwa die Hälfte der Allgemeinbevölkerung 25(OH)D-Werte < 20 ng/ml (50 nmol/L) hat, der minimal empfohlene Wert, um sich vor negativen muskuloskelettalen Folgen eines Vitamin-D-Mangels zu schützen. Daher sollte eine Verbesserung des Vitamin-D-Status ein wichtiges Ziel für unser Gesundheitssystem, aber auch für den einzelnen Gynäkologen sein. Dies könnte neben Effekten auf muskuloskelettale Erkrankungen auch positive Auswirkungen auf gynäkologische Krankheitsbilder haben.

Schlüsselwörter: Vitamin D, Gynäkologie, Schwangerschaft, Krebs, Fertilität

Vitamin D: What Gynecologists Need to Know. Vitamin D is classically known to protect against rickets and is a standard treatment for osteoporosis patients. Vitamin D receptors (VDR) have, however, been discovered in almost all human cells and recent studies suggest an important role of the vitamin D endocrine system for several extraskeletal diseases. It is therefore of particular concern that the majority of the general population has insufficient 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels. This is mainly a consequence of lifestyle related reductions in sunlight exposure and subsequently reduced vitamin D synthesis in the skin. In this review, we briefly summarize the clinical significance of vitamin D status for certain gynecologic diseases. In detail, we discuss that vitamin D deficiency is associated with increased risk of adverse pregnancy outcomes, reduced fertility and polycystic ovary syndrome (PCOS), as well as cancer. Results of clinical and interventional studies have already suggested that vitamin D supplementation may have beneficial effects on these latter diseases but current evidence is still insufficient to raise general recommendations for vitamin D supplementation in the treatment of gynecologic diseases. It should, however, be considered that approximately half of the general population has 25(OH)D levels < 20 ng/mL (50 nmol/L), which is the minimum recommended level for protection against adverse musculoskeletal consequences of vitamin D deficiency. Therefore, improvement of vitamin D status should be a goal for the general healthcare system as well as for gynecologists. This may, beyond musculoskeletal diseases, also be beneficial for the course of gynecologic diseases. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2011; 8 (6): 384–9.**

Key words: vitamin D, gynecology, cancer, pregnancy, fertility

■ Einleitung

Vitamin-D-Mangel ist ein weit verbreitetes Gesundheitsproblem [1, 2]. Dies hat kaum etwas mit Ernährungsgewohnheiten zu tun, sondern ist vielmehr ein „Lifestyle“-Problem unserer heutigen Gesellschaft, in der es durch eine meistens zu geringe Sonnenexposition zu einer eingeschränkten Bildung von Vitamin D in der Haut kommt. Durch diese vom „Sonnenlicht“ bzw. ultraviolettem Licht (UV-B) induzierte Vitamin-D-Synthese in der Haut sollten physiologischerweise ca. 80–90 % des Bedarfs an Vitamin D gedeckt werden, wohingegen die Vitamin-D-Aufnahme mit der Ernährung (Vitamin-D-reiche Nahrungsmittel sind z. B. Fische, Pilze oder Eier) nur eine untergeordnete Rolle spielt. Ob-

wohl vermutlich eine Sonnenexposition von ca. 15–30 Minuten pro Tag (zumindest Kopf und obere Extremitäten am späten Vormittag oder frühen Nachmittag) für eine suffiziente Vitamin-D-Bildung ausreichend wären, wird dies von einem Großteil der Bevölkerung nicht erreicht. Die Folge ist eine extreme Häufigkeit des Vitamin-D-Mangels, der durch 25-Hydroxyvitamin D- (25[OH]D-) Werte < 20 ng/mL (50 nmol/L) definiert ist.

Solch ein Mangel an Vitamin D findet sich bei ca. der Hälfte der deutschen und österreichischen Allgemeinbevölkerung, wobei dies zu ausgeprägten gesundheitlichen Folgen führen kann, da der Vitamin-D-Rezeptor (VDR) in fast allen Zellen des menschlichen Körpers exprimiert wird und das Vitamin D und seine

Metaboliten ca. 3 % der menschlichen Genoms regulieren [3, 4]. Daher ist es nicht verwunderlich, dass Vitamin D bei sehr vielen Erkrankungen eine Rolle spielt, wobei Vitamin D schon seit Jahren eine Standardtherapie bei Osteoporose-Patienten ist, da Vitamin-D-Supplementierung die Häufigkeit von Stürzen und Knochenbrüchen signifikant reduziert [1, 2].

Zahlreiche Studien weisen auch darauf hin, dass Vitamin D bei diversen anderen Erkrankungen wie z. B. Herz-Kreislauf-erkrankungen, Infektions- oder Autoimmunerkrankungen sowie Krebs eine positive Rolle spielen könnte [1–8]. Dies wird auch dadurch unterstrichen, dass eine Meta-Analyse von randomisierten, placebokontrollierten Studien zeigen

Eingegangen: 08. August 2011; akzeptiert nach Revision: 21. September 2011

Aus dem ¹Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, Medical University of Graz, Österreich, dem ²Department of Epidemiology and Biostatistics and EMGO Institute for Health and Care Research, VU University Medical Center, Amsterdam, Niederlande, dem ³Clinical Institute of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics, Medical University of Graz, Österreich, dem ⁴Mannheim Institute of Public Health, Ruperto Carola University Heidelberg, Medical Faculty Mannheim, und der ⁵Synlab Academy, Mannheim, Deutschland

Korrespondenzadresse: PD Dr. Stefan Pilz, Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 15, A-8036 Graz; E-Mail: stefan.pilz@chello.at

konnte, dass Personen, welche Vitamin D einnehmen, statistisch signifikant länger leben [9]. In diesem Übersichtsartikel möchten wir neben einer kurzen Zusammenfassung des Vitamin-D-Stoffwechsels die derzeitige Datenlage von Vitamin D in Bezug auf Schwangerschaft, Fertilität und polyzystisches Ovar-Syndrom (PCOS) sowie Krebserkrankungen zusammenfassen und wichtige Eckdaten für eine klinisch-praktische Vitamin-D-Therapie (Vitamin-D-Supplementierung) anführen.

■ Vitamin-D-Stoffwechsel

Vitamin D existiert vor allem in 2 Formen: Vitamin D₃ (Cholecalciferol) ist die hauptsächlich vorkommende Form, die endogen in der Haut produziert wird oder in nicht-pflanzlichen Nahrungsmitteln (z. B. Fisch) enthalten ist, während Vitamin D₂ eine pflanzliche Vitamin-D-Form ist, die vor allem in Pilzen enthalten ist [1, 10]. Aufgrund der Tatsache, dass sich diese beiden Formen in ihrer biologischen Aktivität nur marginal voneinander unterscheiden, wird in diesem Artikel bis auf wenige Ausnahmen nicht zwischen Vitamin D₂ und Vitamin D₃ differenziert. Vitamin D ist biologisch nicht aktiv und muss erst in aktive Formen übergeführt werden. Dazu wird es zuerst in der Leber in 25(OH)D umgewandelt. Dann wird 25(OH)D weiter hydroxyliert und es entsteht das 1,25-Dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D), welches häufig als sogenanntes „aktives Vitamin D“ (= Calcitriol) bezeichnet wird, da es unter den Vitamin-D-Metaboliten die größte Affinität zum VDR aufweist. Lange Zeit wurde davon ausgegangen, dass nur die Niere 25(OH)D in 1,25(OH)₂D umwandeln kann. Neuere Arbeiten haben jedoch gezeigt, dass viele extra-renale Gewebe ebenfalls das Enzym 1-alpha-Hydroxylase exprimieren und somit 1,25(OH)₂D produzieren können. Das im Serum zirkulierende 25(OH)D scheint die entscheidende Determinante für die lokale 1,25(OH)₂D-Bildung in den extra-renalen Geweben zu sein, während die 1,25(OH)₂D-Bildung in der Niere vor allem durch den Kalzium-Phosphathaushalt beeinflusst wird. So induziert zum Beispiel auch Parathormon die renale 1-alpha-Hydroxylase. Verglichen mit dem 1,25(OH)₂D hat das 25(OH)D eine ca. 1000-fach höhere Konzentration im Serum und eine deutlich längere Halb-

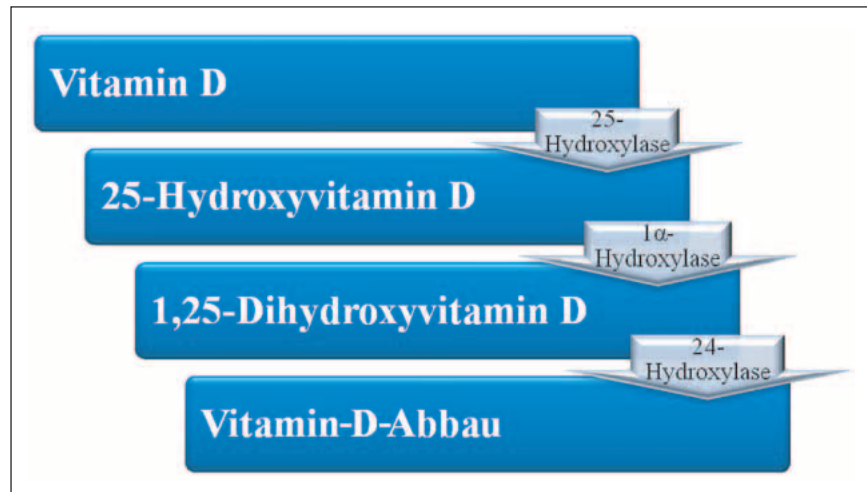


Abbildung 1: Vitamin-D-Stoffwechsel.

wertszeit (3–4 Wochen vs. 6–8 Stunden). Daher wird auch das 25(OH)D und nicht das 1,25(OH)₂D bestimmt, um den Vitamin-D-Status zu klassifizieren. Der Abbau der Vitamin-D-Metabolite wird mit einer 24-Hydroxylierung von z. B. 25(OH)D oder 1,25(OH)₂D eingeleitet, wodurch inaktive Vitamin-D-Metabolite entstehen, die dann z. B. über die Niere ausgeschieden werden (für die enzymatischen Schritte des Vitamin-D-Stoffwechsels siehe Abb. 1).

■ Vitamin D in der Schwangerschaft

Gerade in der Schwangerschaft scheint ein suffizienter Vitamin-D-Status von besonderer Bedeutung für Mutter und Kind zu sein, wobei hier das 25(OH)D von der Mutter in den kindlichen Kreislauf gelangt. Hier spielen vermutlich Vitamin-D-Effekte auf den Kalziumstoffwechsel eine besondere Rolle und es konnte gezeigt werden, dass in der Schwangerschaft der Bedarf an Vitamin D bzw. seiner Metaboliten deutlich erhöht ist. Dies scheint zum Teil dadurch begründet zu sein, dass für das fetale Skelettwachstum beträchtliche Mengen an „mütterlichem“ Kalzium nötig sind, für dessen Bereitstellung (z. B. Aufnahme über den Darm) das Vitamin D sehr wichtig ist. Darüber hinaus weisen diverse Studien darauf hin, dass ein Vitamin-D-Mangel in der Schwangerschaft ein Risikofaktor für Schwangerschaftskomplikationen (z. B. erhöhten Blutdruck bzw. Präeklampsie oder Schwangerschaftsdiabetes), vaginale Infektionen oder Frühgeburten und Kaiserschnittentbindungen ist [11–13]. Trotz

dieser zahlreichen Daten, die auf die Wichtigkeit des Vitamin D gerade in der Schwangerschaft hinweisen, ist der Vitamin-D-Mangel bei schwangeren Frauen ähnlich häufig wie in der Allgemeinbevölkerung (nämlich bei ca. 50 %) zu beobachten. Manche Autoren empfehlen daher bereits am Beginn und in der Mitte der Schwangerschaft, das 25(OH)D zu messen und bei Vorliegen eines Vitamin-D-Mangels dieses zu supplementieren [14]. Die im Juni 2011 erstmals veröffentlichte „Endocrine Society Practice Guideline“ zum Vitamin D empfiehlt ebenfalls eine 25(OH)D-Bestimmung bei Schwangeren sowie bei stillenden Frauen [15]. Hierzu ist auch anzumerken, dass die häufig von schwangeren Frauen eingenommenen Multivitaminpräparate zwar in der Regel Vitamin D enthalten, dies aber in so geringen Mengen (meistens ca. 200–400 Internationale Einheiten [IE]), dass dadurch der Vitamin-D-Status, d. h. der 25(OH)D-Wert kaum beeinflusst werden kann. Als Faustregel gilt, dass 1000 IE Vitamin D den 25(OH)D-Wert um ca. 10 ng/mL (6–10 ng/mL bzw. 15–25 nmol/L) anheben, wobei optimale 25(OH)D-Spiegel bei ca. 30–40 ng/mL bzw. 75–100 nmol/L liegen dürften. Die offiziellen Empfehlungen für die Vitamin-D-Einnahme bei Schwangeren schwanken zwischen Minimalmengen von 200–400 IE pro Tag bis hin zu etwa 2000 IE tgl. (z. B. in Kanada) [11, 14, 16]. Die aktuelle „Endocrine Society Practice Guideline“ empfiehlt eine Vitamin-D-Supplementierung von tgl. 1500–2000 IE in der Schwangerschaft und während der Stillzeit [15]. Eine bereits auf diversen Kongressen präsentierte Studie von Bruce

Hollis (USA) konnte zeigen, dass die Einnahme von 4000 IE während der Schwangerschaft nicht nur absolut nebenwirkungsfrei ist, sondern auch die Rate an Frühgeburten bzw. Schwangerschaftskomplikationen reduziert [17, 18]. Man muss zwar die endgültige Publikation dieser Studie abwarten, die auch die Wichtigkeit von Vitamin D bei stillenden Frauen (hier scheint ein mindestens so großer Vitamin-D-Bedarf wie in der Schwangerschaft zu bestehen) unterstreicht, aber man kann bereits jetzt festhalten, dass die positiven Studienergebnisse über Vitamin D in diversen Ländern zur Erhöhung der empfohlenen Vitamin-D-Einnahmen in der Schwangerschaft geführt haben. Hier hat neben der „Endocrine Society Practice Guideline“ [15] z. B. Ende 2010 das „Institute of Medicine“ (IOM) in den USA eine tägliche Einnahme von zumindest 600 IE Vitamin D (vormals waren es nur 200 IE) und einen 25(OH)D-Spiegel von zumindest 20 ng/mL (50 nmol/L) für schwangere Frauen empfohlen, mit dem Hinweis, dass bis zu 4000 IE tgl. in der Schwangerschaft (entsprechend der von Bruce Hollis empfohlenen Dosis, welche jedoch derzeit von keiner großen Fachgesellschaft unterstützt wird) als sicher zu werten sind [19]. Empfehlungen zur Testung und gezielten Behandlung des Vitamin-D-Mangels in der Schwangerschaft sind derzeit (noch) kaum in der klinischen Routine etabliert, aber die für schwangere Frauen empfohlenen Vitamin-D-Mengen wurden aufgrund positiver Studiendaten in den vergangenen Jahren in diversen Ländern nach oben korrigiert. Aktuelle Ergebnisse über positive Effekte von Vitamin D bzgl. Frühgeburtenrate und Schwangerschaftskomplikationen sowie sicherer Anwendung könnten möglicherweise in naher Zukunft zu weitreichenden Veränderungen der Vitamin-D-Behandlung in der Schwangerschaft führen.

■ Vitamin D, Fertilität und PCOS

Der Melaningehalt der Haut hat einen starken Einfluss auf die Vitamin-D-Synthese und so benötigen dunkelhäutige Menschen ein Vielfaches an Sonneneinstrahlung, um die gleichen Vitamin-D-Mengen in der Haut wie hellhäutige Menschen zu produzieren [15]. In diesem Zusammenhang gibt es auch eine sehr interessante Hypothese bzgl. der

evolutionären Entwicklung der unterschiedlichen Hauttypen. Aus genetischen Analysen weiß man, dass die heutigen Europäer aus Afrika in den Norden migriert sind und ursprünglich eine sehr dunkle Hautfarbe hatten. Exakt zu dem Zeitpunkt, als unsere Vorfahren aus Afrika in nördlichere und auch „sonnenärmere“ Regionen migrierten, bekamen sie eine helle Hautfarbe, was laut Evolutionstheoretikern einen Selektionsvorteil darstellte [20]! Es gibt mehrere Arbeiten, welche die Hypothese stützen, dass die hellere Hautfarbe durch die damit verbundene effektivere Vitamin-D-Bildung diesem Selektionsvorteil zugrunde lag [20, 21]. Dies scheint auch plausibel, wenn man bedenkt, dass die durch Vitamin-D-Mangel verursachte Rachitis auch zu Knochenverformungen führen kann, die das Becken nicht mehr gebärfähig machen.

Weiters wurde beobachtet, dass weibliche VDR-Knock-out-Mäuse eine uterine Hypoplasie, eine gestörte ovarielle Follikulogenese sowie eine um 75 % reduzierte Fertilität aufwiesen [4]. Interessanterweise zeigen auch männliche VDR-Knockout-Mäuse eine reduzierte Fertilität mit Hypogonadismus und gestörter Spermio-genese [4]. Klinische Studien beim Menschen zeigen bei Männern in manchen, aber nicht allen Studien einen Zusammenhang zwischen höheren 25(OH)D-Spiegeln und besserer Spermienqualität sowie höheren Testosteronwerten [22–25].

Zum Zusammenhang zwischen Ergebnissen der IVF-Outcomes und 25(OH)D-Werten wurden widersprüchliche Daten publiziert, es laufen aber diverse Studien, die den Zusammenhang von Fertilität und Vitamin D untersuchen [26, 27]. Hinsichtlich des Polyzystischen Ovar-Syndroms (PCOS) gibt es jedoch bereits mehrere Studien, die ein gehäuftes Auftreten eines Vitamin-D-Mangels bei PCOS-Patientinnen nachgewiesen haben [28, 29]. Über pathophysiologische Mechanismen kann zwar hier nur spekuliert werden, aber es könnten positive Effekte von Vitamin D auf den Glukosestoffwechsel (z. B. auf die Insulinresistenz) eine protektive Rolle spielen [28, 29]. In einer Pilotstudie bei 46 PCOS-Frauen hatte Vitamin D bereits positive Effekte auf den Glukosestoffwechsel und die Zyklusstörungen [30]. Eine weitere Pilotstudie deutet darauf-

hin, dass die Kombination von Metformin plus Vitamin D (und Kalzium) bei PCOS-Frauen eine bessere Wirkung auf Zyklusstörungen hat als eine alleinige Metformintherapie [31].

■ Vitamin D und Krebs-erkrankungen

Geschichtliche Entwicklung der Vitamin-D-Krebsforschung

Bereits Anfang des 20. Jahrhunderts wurde beobachtet, dass Patienten mit Hautkrebs bzw. starker Sonneneinstrahlung ein signifikant reduziertes Risiko für Krebsmortalität bzw. Krebsinzidenz aufwiesen [32–35]. Frank Apperly stellte fest, dass es in den amerikanischen Bundesstaaten mit hoher Sonneneinstrahlung auch eine erhöhte Hautkrebsmortalität gab [35]. Als er jedoch die Gesamtmortalität aller Krebserkrankungen (inklusive Hautkrebs) evaluierte, zeigte sich ein hochsignifikanter Zusammenhang im Sinne einer reduzierten Krebsmortalität in Bundesstaaten mit hoher Sonneneinstrahlung [35]. Ein vor Malignomen schützender Effekt durch die Sonneneinstrahlung wurde von Apperly bereits damals vermutet [35]. Es dauerte jedoch bis in die 1980er-Jahre, ehe man sich wieder gründlich mit diesem Thema auseinandersetzte: Garland & Garland zeigten einen inversen Zusammenhang zwischen Kolonkrebs-Mortalität und Sonneneinstrahlung und sie stellten die Hypothese auf, dass dieser Zusammenhang eine antikarzinogene Wirkung von Vitamin D reflektiert [36]. Zahlreiche Folgearbeiten konnten schließlich den Zusammenhang zwischen erhöhter UV-B-Einstrahlung und reduzierter Krebsmortalität sowie reduzierter Inzidenz einer Vielzahl an verschiedenen Krebsarten in praktisch allen Regionen der Welt bestätigen [37]. Bzgl. Hautkrebs muss man jedoch auch einräumen, dass es zwar Hinweise gibt, wonach eine gemäßigte Sonneneinstrahlung einen protektiven Effekt auf Melanome haben könnte, dass jedoch eine erhöhte Sonneneinstrahlung auf alle Fälle ein Risikofaktor für die Entstehung des Plattenepithelkarzinoms der Haut ist [37].

Vitamin-D-Mangel und Krebs-erkrankungen

In einer Studie bei älteren Patienten in Deutschland (untersucht wurden Patienten, die sich einer Herzkatheteruntersu-

chung unterzogen und zu diesem Zeitpunkt keine Krebserkrankung hatten) konnte gezeigt werden, dass höhere 25(OH)D-Werte im Serum mit einem signifikant reduzierten Risiko für Krebsmortalität assoziiert waren [38]. Weitere Studienergebnisse bestätigten dieses Ergebnis, wobei nicht in allen Studien ein signifikanter Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Status und Krebsmortalität gezeigt werden konnte [5, 39, 40]. Bei Untersuchungen von bereits an Krebs erkrankten Patienten konnten jedoch konsistente Assoziationen zwischen niedrigem 25(OH)D-Werten und erhöhter Mortalität festgestellt werden [5].

Zahlreiche Untersuchungen konnten auch zeigen, dass niedrige 25(OH)D-Werte einen Risikofaktor für die Inzidenz spezieller Krebserkrankungen darstellen. Eine kürzlich publizierte Meta-Analyse ergab, dass Vitamin D vor kolorektalen Karzinomen schützt [41]. In dieser Arbeit weisen sowohl Daten über Untersuchungen von 25(OH)D-Werten im Serum als auch Studienergebnisse über orale Vitamin-D-Einnahme und genetische Polymorphismen des VDR auf einen vor Kolonkarzinomen schützenden Effekt von Vitamin D hin [41]. Eine inverse Assoziation zwischen Vitamin-D-Status und Brustkrebs scheint ebenfalls vorzuliegen [42]. Bei zahlreichen anderen speziellen Krebserkrankungen – wie z. B. Ovarial- und Prostatakarzinomen – wurden Zusammenhänge mit Vitamin D untersucht. Die aktuelle Datenlage ist aber noch unzureichend, um fundierte Schlussfolgerungen zu ziehen [43].

Antikarzinogene Wirkungen von Vitamin D

Experimentellen Arbeiten haben zahlreiche antikarzinogene Wirkungen von Vitamin D gezeigt [44]. Zum einen hemmt Vitamin D das Tumorzellwachstum und es führt zur Ausdifferenzierung, d. h. zu einem weniger malignen Zelltyp. Zum anderen induzieren Vitamin-D-Metabolite die Apoptose von Tumorzellen und behindern Metastasierung und Tumordinvasion. Dies erfolgt zumindest teilweise durch eine Inhibierung der Angiogenese. Eine Hemmung von Entzündungsprozessen wie z. B. durch Supprimierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B zählt ebenfalls zu den antikarzinogenen Vitamin-D-Wirkungen. Es gibt auch zunehmende Evidenz, dass Vita-

min D zu einer erhöhten Sensitivität gegenüber Radio- oder Chemotherapie führt. Es scheint eine Interaktion zwischen antikarzinogenen Effekten von Vitamin D und Kalzium zu geben, da beide Substanzen zum Teil idente antikarzinogene Effekte ausüben und sich somit in ihrer Wirkung gegenseitig verstärken [43]. Dies wird auch durch die Beobachtung unterstrichen, dass eine hohe Nahrungszufuhr von Kalzium nur dann mit einer signifikant reduzierten Inzidenz von Kolonkarzinomen einhergeht, wenn gleichzeitig eine hohe Vitamin-D-Zufuhr vorliegt [43].

Interventionsstudien

In der „Women’s Health Initiative“-Studie, welche bei 50–79-jährigen Frauen in den USA durchgeführt wurde, wurde eine Vitamin-D-Supplementierung mit 400 IE plus 1000 mg Kalzium täglich durchgeführt [5]. In dieser Studie zeigte sich lediglich eine nicht-signifikante Absenkung der Krebsmortalität um 11 % (relatives Risiko: RR 0,89; 95 %-CI: 0,77–1,03). Man muss bei dieser Studie jedoch berücksichtigen, dass die Vitamin-D-Dosis sehr gering war und man möglicherweise deshalb keinen signifikanten Effekt auf die Krebsmortalität nachweisen konnte. Dies wird dadurch unterstrichen, dass 400 IE täglich auch zu wenig sind, um bereits etablierte Effekte von Vitamin D, wie z. B. eine Reduktion der Frakturrate, zu bewirken. In einer weiteren Studie unter der älteren Bevölkerung in Großbritannien zeigte sich nach Verabreichung von 100.000 IE Vitamin D alle 4 Monate eine ebenfalls nicht-signifikante Absenkung der Krebsmortalität um 14 % (RR 0,86; 95 %-CI: 0,61–1,20) [5]. Somit zeigen diese Studien zwar einen Trend in Richtung Krebsmortalitätsreduktion durch Vitamin D an, dies konnte jedoch durch kein signifikantes Ergebnis wirklich ausreichend untermauert werden. Vitamin-D-Effekte auf die allgemeine Krebsinzidenz wurden in einer 2007 publizierten randomisierten placebokontrollierten Interventionsstudie bei 1179 postmenopausalen Frauen evaluiert. Es zeigte sich, dass die tägliche Einnahme von 1100 IE Vitamin D plus 1500 mg Kalzium über 4 Jahre hinweg die Inzidenz von Krebserkrankungen verglichen mit Placebo signifikant reduzierte [45]. Insgesamt kam es in dieser Studie zu 50 neu aufgetretenen Krebserkrankungen, wobei verglichen mit der Placebogruppe

das Krebsrisiko (Krebsinzidenz) in der Vitamin-D-plus-Kalzium-Gruppe auf 40 % (RR 0,40; 95 %-CI: 0,20–0,82) abgesenkt werden konnte [45]. Diese Studie hat z. B. bereits dazu geführt, dass die „Canadian Cancer Society“ eine generelle Empfehlung zur Vitamin-D-Supplementierung zur Krebsprophylaxe ausgesendet hat. Die „International Agency for Research on Cancer“ (IARC) schlussfolgerte nach genauer Prüfung der Datenlage, dass es zwar gute Hinweise auf einen protektiven Effekt von Vitamin D gibt, dass aber noch mehr Studiendaten nötig sind, bevor man generelle Empfehlungen aussprechen kann [46]. Studien wie z. B. die VITAL-Studie, in welche 20.000 Probanden eingeschlossen werden, sind bereits gestartet, werden aber noch Jahre benötigen, bevor entsprechende Ergebnisse erwartet werden dürfen (<http://www.vitalstudy.org>, zuletzt gesehen: 02.11.2011).

Trotz Großteils schlüssiger Evidenz aus experimentellen und Beobachtungsstudien ist die klinische Relevanz des Effektes von Vitamin D auf Krebserkrankungen noch nicht definitiv geklärt, da die randomisierten placebokontrollierten Studien zwar Großteils einen antikarzinogenen Effekt von Vitamin D suggerieren, es aber bisher nur eine Studie gibt, die zeigt, dass Vitamin D plus Kalzium die Krebsinzidenz bei postmenopausalen Frauen statistisch signifikant reduziert [45]. Man kann jedoch die derzeitige Datenlage zu Vitamin D und Krebserkrankungen nicht vollständig ignorieren. Dies sollte nicht nur in dem Kontext gesehen werden, ob man eine Vitamin-D-Therapie empfiehlt oder nicht, sondern auch, ob man Empfehlungen hinterfragt, die nachweislich den Vitamin-D-Status verschlechtern. Diesbezüglich sollte insbesondere die „no sun policy“ zum Schutz vor Hautkrebs kritisch in Frage gestellt werden, da es eindeutige Hinweise gibt, wonach eine vermehrte Sonneneinstrahlung mit einer reduzierten allgemeinen Krebsmortalität einhergeht und auch, dass Vitamin D positive Effekte auf Melanome hat [47]. In diesem Zusammenhang hat bereits ein Umdenken in der Dermatologie eingesetzt und es gibt vermehrt Empfehlungen zu einer „moderaten“ Sonnenexposition [16, 47]. Was die konkreten Empfehlungen zur Vitamin-D-Supplementierung zur Krebsprävention bzw. Krebstherapie anbelangt, sollte dies auch

immer in Zusammenschau der gesamten Effekte des Vitamin D auf die allgemeine Gesundheit und in Abwägung des zu erwartenden Nutzens einer Vitamin-D-Supplementierung im Vergleich zu den potenziellen Nebenwirkungen sowie Kosten einer Vitamin-D-Therapie gesehen werden.

Aufgrund der fundierten Datenlage zu multiplen positiven Gesundheitseffekten von Vitamin D, der extremen Häufigkeit des Vitamin-D-Mangels und der sehr sicheren und billigen Therapie mit Vitamin D bzw. auch moderater Sonnenexposition, sind unserer Meinung nach Maßnahmen zur Verbesserung des Vitamin-D-Status in der Allgemeinbevölkerung dringend anzuraten, wobei dies schon in Ländern wie den USA oder Finnland mit einer Vitamin-D-Zugabe in der Nahrungsmittelindustrie angestrebt wird.

■ Vitamin-D-Therapie

Eine Vitamin-D-Therapie ist einfach, sicher und billig durchzuführen. Als Faustregel gilt, dass eine Vitamin-D-Supplementierung mit 1000 IE pro Tag den 25(OH)D-Spiegel um etwa 10 ng/mL (= 25 nmol/L) erhöht. Man kann Vitamin D auch in wöchentlichen (z. B. 7-fache Tagesdosis einmal pro Woche) oder sogar monatlichen Dosen verabreichen, da dies zu gleichen 25(OH)D-Anstiegen führt. Grundsätzlich wäre aber eine tägliche Verabreichung am natürlichsten und es gibt kaum Langzeitstudien zu Einzeldosen über 100.000 IE Vitamin D. Das Körpergewicht muss bei der Vitamin-D-Supplementierung mitberücksichtigt werden, da Vitamin D im Fettgewebe abgelagert wird und somit adipöse Patienten mehr Vitamin D benötigen als Normalgewichtige. Andere Faktoren, wie z. B. gestörte Resorption bei Darmkrankungen oder Medikamente, die den Vitamin-D-Metabolismus beeinflussen (z. B. Glukokortikoide oder Antikonvulsiva) können den Erfolg der Behandlung beeinflussen.

Wenn man also überprüfen möchte, ob die Supplementierung erfolgreich war, sollte man den 25(OH)D-Wert bestimmen. Da etwa 3 Monate benötigt werden, um ein Steady-state des 25(OH)D-Spiegels zu erreichen, ist die Testung daher erst 3 Monate nach Therapieeinleitung sinnvoll. Bzgl. des „optimalen

Tabelle 1: Klassifikation des Vitamin-D-Status. Nach [48].

Status	25-Hydroxyvitamin D
Vitamin-D-Defizienz	< 20 ng/ml
Vitamin-D-Insuffizienz	20–29 ng/mL
Vitamin-D-Suffizienz	30–100 ng/mL
Vitamin-D-Optimalwert	30–40 ng/mL
Vitamin-D-Intoxikation	> 150 ng/mL

25(OH)D-Wertes“ wird derzeit noch viel diskutiert, die großen epidemiologischen Studien zeigen aber, dass man bei 25(OH)D-Werte zwischen 30 und 40 ng/mL (also 75–100 nmol/L) die beste Prognose hat. Grundsätzlich beruhen hier die klassischen Definitionen des Vitamin-D-Status darauf, dass bei Werten ca. < 30 ng/mL (75 nmol/L) die Kalziumresorption im Darm eingeschränkt ist, der Parathormonwert zu steigen beginnt und erste Veränderungen im Sinne einer Osteomalazie auftreten. Eine von vielen Experten anerkannte Einteilung des Vitamin D Status ist in Tabelle 1 dargestellt (siehe dazu auch [48]).

Eine Vitamin-D-Intoxikation wird erst ab 25(OH)D-Spiegeln von > 150 ng/mL (375 nmol/L) beobachtet und ist durch eine Hyperkalzämie charakterisiert. Grundsätzlich konnte in bisherigen Studien selbst bei Vitamin-D-Dosen von 10.000 IE tgl. über mehrere Monate keine Toxizität nachgewiesen werden [49]. Dies scheint auch plausibel wenn man bedenkt, dass alleine durch Sonnenexposition Vitamin-D-Dosen von etwa 10.000–20.000 IE tgl. in der eigenen Haut gebildet werden können. Internationale Organisationen bleiben jedoch derzeit bei etwas konservativen Ansätzen und man kann festhalten, dass Vitamin-D-Dosen bis 4000 IE tgl. von einflussreichen internationalen Fachgesellschaften als sicher (auch in der Schwangerschaft) angesehen werden.

Generelle Indikationen für eine Vitamin-D-Supplementierung bestehen für (zumindest) das erste Lebensjahr bei allen Kindern (zur Rachitisprophylaxe) und bei allen Osteoporosepatienten (zumindest 800 IE tgl.), darüber hinaus werden 25(OH)D-Testung und Vitamin-D-Supplementierung bei reduzierten 25(OH)D-Werten bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (Stadium 3–5D, d. h. bei GFR < 60 ml/min/1,73 m²) empfohlen [50]. Für die Allgemeinbevölkerung

wurde kürzlich vom „Institute of Medicine“ (IOM) in den USA empfohlen, dass der 25(OH)D-Serum-Spiegel für Personen mindestens 20 ng/mL (50 nmol/L) betragen sollte, um einen ausreichenden Schutz vor durch Vitamin-D-Mangel bedingte muskuloskelettalen Erkrankungen zu haben. Hierbei sollte aber auch unbedingt angemerkt werden, dass etwa die Hälfte der Bevölkerung in Deutschland und in Österreich einen 25(OH)D-Wert < 20 ng/mL (50 nmol/L) aufweist.

Trotz aller Euphorie für Vitamin D muss jedoch vor einer unkritischen Supplementierung von Vitamin D außerhalb der Indikation für Knochen- und Muskelgesundheit gewarnt werden, da die Evidenz für das Vitamin D in vielen extraskelettalen Gebieten noch unzureichend ist. Trotzdem möchten wir in diesem Kontext auch mit aller Deutlichkeit darauf hinweisen, dass eine rezente Meta-Analyse der „Cochrane Library“ bei über 90.000 Probanden zeigte, dass Vitamin D3 vs. Placebo die Gesamtmortalität signifikant um 6 % reduziert, wobei berechnet wurde, dass man bei Vitamin-D3-Supplementierung von 161 Patienten einen Todesfall verhindern könnte [51].

■ Schlussfolgerungen/Relevanz für die Praxis

Zahlreiche Studien weisen darauf hin, dass Vitamin D nicht nur eine Rolle für muskuloskelettale Erkrankungen spielt, sondern auch bei gynäkologischen Erkrankungsbildern eine Bedeutung haben könnte. Dies ist von Interesse, da ein Großteil der Bevölkerung unzureichende 25(OH)D-Werte aufweist. Im vorliegenden Übersichtsartikel wurden die potenziell protektiven Wirkungen von Vitamin D bzgl. Schwangerschaftskomplikationen, Infertilität bzw. PCOS und Krebskrankungen dargestellt. Spezifische Guidelines zur Vitamin-D-Therapie bei gynäkologischen Erkrankungen gibt es derzeit nicht, doch empfehlen internationale Richtlinien, einen 25(OH)D-Wert von mindestens 20 ng/mL (50 nmol/L) in der Allgemeinbevölkerung anzustreben, was bedeuten würde, dass ca. jede 2. gynäkologische Patientin oder Schwangere eine Vitamin-D-Supplementierung bekommen sollte.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Literatur:

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81.
- Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 709–15.
- Hintzpeter B, Mensink GB, Thierfelder W, Müller MJ, Scheidt-Nave C. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 1079–89.
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29: 726–76.
- Pilz S, Tomaschitz A, Obermayer-Pietsch B, Dobnig H, Pieber TR. Epidemiology of vitamin D insufficiency and cancer mortality. *Anticancer Res* 2009; 29: 3699–704.
- Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol* 2009; 6: 621–30.
- Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, Dekker JM, März W. Vitamin D deficiency and myocardial diseases. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54: 1103–13.
- Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, Zittermann A, Dekker JM, März W. Vitamin D supplementation: a promising approach for the prevention and treatment of strokes. *Curr Drug Targets* 2011; 12: 88–96.
- Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730–7.
- Pilz S, Tomaschitz A, Pieber TR, Lafer I, Drechsler C, Meinitzer A, et al. Vitamin D: clinical implications beyond musculoskeletal diseases. *J Lab Med* 2011; (in press).
- Lewis S, Lucas RM, Halliday J, Ponsonby AL. Vitamin D deficiency and pregnancy: from preconception to birth. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54: 1092–102.
- Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3517–22.
- Merewood A, Mehta SD, Chen TC, Bauchner H, Holick MF. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 940–5.
- Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 429: e1–9.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 97: 1911–30.
- Zeeb H, Greinert R. The role of vitamin D in cancer prevention: does UV protection conflict with the need to raise low levels of vitamin D? *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 638–43.
- Hollis B. Randomized controlled trials to determine the safety of vitamin D supplementation during pregnancy and lactation. 14th Workshop on Vitamin D. Brügge, Belgium, October 4–8, 2009; 134.
- <http://www.timesonline.co.uk/tol/news/uk/scotland/article6868729.ece> (Zuletzt gesehen: 02.11.2011)
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Ross AC, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 53–8.
- Lamason RL, Mohideen MA, Mest JR, Wong AC, Norton HL, Aros MC, et al. SLC24A5, a putative calcium exchanger, affects pigmentation in zebrafish and humans. *Science* 2005; 310: 1782–6.
- Jablonski NG, Chaplin G. Colloquium paper: human skin pigmentation as an adaptation to UV radiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107 (Suppl 2): 8962–8.
- Blomberg Jensen M, Bjerrum PJ, Jessen TE, Nielsen JE, Joensen UN, Olesen IA, et al. Vitamin D is positively associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa. *Hum Reprod* 2011; 26: 1307–17.
- Blomberg Jensen M, Nielsen JE, Jørgensen A, Rajpert-De Meyts E, Kristensen DM, Jørgensen N, et al. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. *Hum Reprod* 2010; 25: 1303–11.
- Wehr E, Pilz S, Boehm BO, März W, Obermayer-Pietsch B. Association of vitamin D status with serum androgen levels in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 243–8.
- Pilz S, Frisch S, Koertke H, Kuhn J, Dreier J, Obermayer-Pietsch B, et al. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men. *Horm Metab Res* 2011; 43: 223–5.
- Anifandis GM, Dafopoulos K, Messini CI, Chalvatzas N, Liakos N, Pournaras S, et al. Prognostic value of follicular fluid 25-OH vitamin D and glucose levels in the IVF outcome. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8: 91.
- Ozkan S, Jindal S, Greenseid K, Shu J, Zeitlian G, Hickmon C, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010; 94: 1314–9.
- Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 575–82.
- Li HW, Brereton RE, Anderson RA, Wallace AM, Ho CK. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2011; (epub ahead of print).
- Wehr E, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in PCOS women – a pilot study. *J Endocrinol Invest* 2011; (epub ahead of print).
- Rashidi B, Haghollahi F, Shariat M, Zayerii F. The effects of calcium-vitamin D and metformin on polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2009; 48: 142–7.
- Peller S. Carcinogenesis as a means of reducing cancer mortality. *Lancet* 1936; 2: 552–6.
- Peller S, Stephenson CS. Skin irritation and cancer in the United States Navy. *Am J Med Sci* 1937; 194: 326–33.
- Holick MF. Vitamin D and sunlight: strategies for cancer prevention and other health benefits. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1548–54.
- Aperly FL. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. *Cancer Res* 1941; 1: 191–5.
- Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol* 1980; 9: 227–31.
- Grant WB, Mohr SB. Ecological studies of ultraviolet B, vitamin D and cancer since 2000. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 446–54.
- Pilz S, Dobnig H, Winkhofer-Roob B, Riedmüller G, Fischer JE, Seelhorst U, et al. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D predict fatal cancer in patients referred to coronary angiography. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 1228–33.
- Michaëlsson K, Baron JA, Snellman G, Gedeberg R, Byberg L, Sundström J, et al. Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 841–8.
- Freedman DM, Looker AC, Abnet CC, Linet MS, Graubard BI. Serum 25-hydroxyvitamin D and cancer mortality in the NHANES III study (1988–2006). *Cancer Res* 2010; 70: 8587–97.
- Touvier M, Chan DS, Lau RN, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, et al. Meta-analyses of vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; (epub ahead of print).
- Yao S, Sucheston LE, Millen AE, Johnson CS, Trump DL, Nesline MK, et al. Pretreatment serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and breast cancer prognostic characteristics: a case-control and a case-series study. *PLoS One* 2011; 6: e17251.
- Peterlik M, Grant WB, Cross HS. Calcium, vitamin D and cancer. *Anticancer Res* 2009; 29: 3687–98.
- Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 684–700.
- Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1586–91.
- Grant WB. A critical review of Vitamin D and Cancer: A report of the IARC Working Group. *Dermatoendocrinol* 2009; 1: 25–33.
- Reichrath J, Nürnberg B. Cutaneous vitamin D synthesis versus skin cancer development: The Janus faces of solar UV-radiation. *Dermatoendocrinol* 2009; 1: 253–61.
- Pilz S, Tomaschitz A, März W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; (epub ahead of print).
- Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney RP. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 6–18.
- Kidney-Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 113 (Suppl): S1–S130.
- Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 6: CD007470.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)