

# Vitamin D und malignes Melanom – Bedeutung für Risiko, Prognose und Therapie

Autor: Dr. rer. nat. Wolfgang Bayer

Medizinisch verantwortlich: Prof. Dr. med. MSc. Matthias Willmann

## Einleitung

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor, der aus den pigmentbildenden Zellen der Haut, den Melanozyten, entsteht. Es ist die klinisch bedeutendste und prognostisch aggressivste Form des Hautkrebses, weil es früh metastasieren kann. In Deutschland werden pro Jahr viele tausend Neuerkrankungen diagnostiziert (ca. 25.000 pro Jahr). Frauen erkranken im Mittel früher als Männer. Insgesamt ist das Melanom aber vor allem eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Die Altersmedianwerte liegen bei 64 Jahren für Frauen und 69 Jahren bei Männern. Gleichzeitig können auch jüngere Menschen betroffen sein. Ein niedriger Vitamin-D-Status wurde bei Melanompatienten zudem mit ungünstigeren Verläufen in Verbindung gebracht (Fang et al., 2016).

Zu den wichtigsten beeinflussbaren Risikofaktoren zählen eine intensive UV-Exposition, vor allem wiederholte Sonnenbrände, sowie künstliche UV-Quellen wie Solarien (Sample et al., 2018). Daneben gibt es nicht beeinflussbare oder nur teilweise beeinflussbare Risikofaktoren, zum Beispiel eine helle, sonnenempfindliche Haut, viele oder atypische Nävuszellnävi, eine positive Familienanamnese sowie Immunsuppression. BRAF-V600-Mutationen sind beim Melanom häufig, sie sind jedoch in erster Linie für die Tumorbilogie und Therapie relevant und nicht gleichbedeutend mit einer familiären Melanom-Disposition. Für die histologische Beurteilung sind vor allem die Tumordicke nach Breslow und die Ulzeration wichtig. Auch die Mitoserate ist prognostisch relevant. Es besteht eine S3-Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (AWMF-Leitlinie 032/024OL, Version 3.3 vom Juli 2020).

## Vitamin D – Stoffwechsel, Bedarf, Zielwerte

Vitamin D<sub>3</sub> (Cholecalciferol) wird zum Teil über die Nahrung aufgenommen, überwiegend aber in der Haut unter dem Einfluss von UV-B-Licht gebildet. In der Leber entsteht daraus durch Hydroxylierung 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub>, also 25-(OH)-D<sub>3</sub>. Dieser Metabolit ist der wichtigste Laborparameter zur Beurteilung der Vitamin-D-Versorgung. In der Niere wird daraus 1,25-Dihydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> gebildet, die biologisch aktive Form, die nach Bindung an den Vitamin-D-Rezeptor vor allem für den Calcium- und Knochenstoffwechsel bedeutsam ist.

10 µg Vitamin D<sub>3</sub> entsprechen 400 I.E. Die DGE empfiehlt für Erwachsene bei fehlender endogener Bildung eine Zufuhr von 800 I.E. täglich, um einen 25-(OH)-D<sub>3</sub>-Spiegel von mindestens 20 µg/l (50 nmol/l) zu erreichen (DGE, 2012). Für einen in internationalen Empfehlungen häufig als günstig bezeichneten Bereich von 30–50 µg/l (75–125 nmol/l) werden meist tägliche Aufnahmen im Bereich von etwa 800–2000 I.E. genannt (Pludowski et al., 2022, 2023). Die EFSA nennt als tolerierbare obere Aufnahmemenge für Erwachsene 4.000 I.E. pro Tag, für Kinder von 1–10 Jahren werden 2.000 I.E. pro Tag als sichere Obergrenze angegeben. Deutlich höhere Mengen sollten deshalb nur unter ärztlicher Kontrolle eingenommen werden (EFSA, 2023).



Foto: KI generiert

Werte unter 12 µg/l (30 nmol/l) sprechen für einen Vitamin-D-Mangel, Werte zwischen 12 und 20 µg/l (30–50 nmol/l) für eine unzureichende oder suboptimale Versorgung (Brenner, 2023, DKFZ, 2023). Die DGE bewertet Werte ab 20 µg/l (50 nmol/l) als ausreichend. In europäischen Empfehlungen wird meist ein Bereich von 30–50 µg/l als günstig angesehen (Pludowski et al., 2022). Wichtig ist dabei, dass Zielwerte je nach Fachgesellschaft und klinischem Kontext unterschiedlich eingeordnet werden.

## Vitamin D und malignes Melanom

Vitamin D beeinflusst zahlreiche biologische Prozesse, die auch für Tumoren relevant sind. In experimentellen Modellen wirkt Vitamin D unter anderem antiinflammatorisch, antiproliferativ, differenzierungsfördernd und immunmodulierend. Für verschiedene Tumorarten wurde in Metaanalysen randomisierter Studien eine mögliche Senkung der Tumormortalität diskutiert, wobei die Effekte insgesamt moderat sind (Keum et al., 2019, Kuznia et al., 2023). Für das Melanom verweisen Übersichtsarbeiten auf präklinische und translationale Hinweise, die Vitamin D als biologisch plausiblen Einflussfaktor erscheinen lassen (Slominski et al., 2024).

Die Bildung von Vitamin D in der Haut hängt von UV-B-Licht ab. Gleichzeitig ist UV-Strahlung ein zentraler Risikofaktor für Hautkrebs. Deshalb ist beim Melanom nicht mehr Sonnenexposition, sondern eine sorgfältige Balance entscheidend. Exzessive UV-Belastung und insbesondere Sonnenbrände sollen vermieden werden. Diskutiert wird, ob chronische, moderate Sonnenexposition in einzelnen Populationen anders zu bewerten ist als intermittierende intensive UV-Belastung. Trotz niedrigerer Sonneneinstrahlung liegt die höchste Melanom-Häufigkeit und -Mortalitätsrate in Nordeuropa und die niedrigste in Südeuropa vor. Insgesamt sprechen die verfügbaren Daten aber eher dafür, einen ausreichenden Vitamin-D-Status bei Bedarf über Ernährung oder Supplemente und nicht über ungeschützte UV-Exposition anzustreben (Haddad et al., 2025; Arnold et al., 2022; Wunderlich et al., 2024). In vitro zeigen Vitamin D und seine Metabolite antitumorale Effekte in Melanomzellen (Slominski et al., 2017; Vishlagi et al., 2020).

### *Vitamin D und Inzidenz des malignen Melanoms*

Die Frage, ob ein höherer Vitamin-D-Status das Risiko für ein malignes Melanom senkt, ist bislang nicht eindeutig beantwortet. In der VITAL-Kohorte fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Vitamin-D-Aufnahme und dem Melanomrisiko (Asgari et al., 2009). Auch in einer großen verschachtelten Fall-Kontroll-Studie mit prädiktiv entnommenem Serum ergab sich insgesamt kein überzeugender Zusammenhang zwischen 25-(OH)-D3 und dem späteren Melanomrisiko (Stenehjem et al., 2020). Dagegen zeigte eine Fall-Kontroll-Studie niedrigere 25-(OH)-D3-Spiegel bei Melanompatienten als bei Kontrollen. Vitamin-D-Mangel war in der Melanomgruppe deutlich häufiger. 66,2 % der Melanom-Patienten verglichen mit 15,2 % der Kontrollen wiesen Werte < 20 µg/l auf (Cattaruzza et al., 2019).

Auch Meta-Analysen kommen zu keinem einheitlichen Bild. In einer Analyse wurde ein Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Insuffizienz und höherer Melanominzidenz beschrieben, außerdem eine inverse Beziehung zur Breslow-Dicke (Shellenberger et al., 2023). Eine andere Meta-Analyse zeigte keinen klaren Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Aufnahme oder 25-(OH)-D3-Spiegeln und dem Melanomrisiko, wohl aber eine inverse Beziehung zur Breslow-Dicke (Song et al., 2022). In der Meta-Analyse von Haddad et al. fand sich vor allem ein Hinweis darauf, dass Vitamin-D-Mangel bei Melanompatienten häufiger ist und niedrige Spiegel mit ungünstigeren Tumormerkmalen assoziiert sind. Die Evidenz für einen direkten Einfluss auf das Erkrankungsrisiko bleibt aber begrenzt (Haddad et al., 2025).

## Vitamin D und metastasiertes Melanom

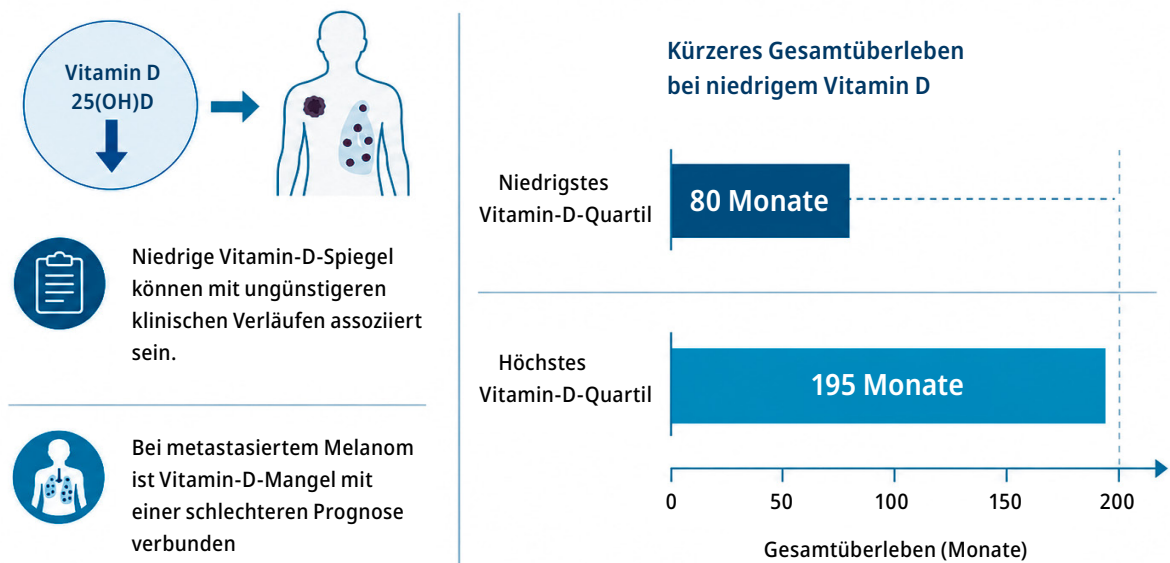


Abbildung 1

### Vitamin D und Prognose beim malignen Melanom

Für die Prognose ist die Datenlage konsistenter als für die Inzidenz. Retrospektive und prospektive Beobachtungsstudien zeigen, dass niedrige 25-(OH)-D<sub>3</sub>-Spiegel mit ungünstigeren klinischen Verläufen assoziiert sein können (Abbildung 1). In einer Studie an Patienten mit metastasiertem Melanom war ein Vitamin-D-Mangel mit einer schlechteren Prognose verbunden (Timerman et al., 2017). In einer weiteren Kohorte hatten Patienten im niedrigsten Vitamin-D-Quartil ein kürzeres Gesamtüberleben als Patienten im höchsten Quartil (80 Monate vs. 195 Monate, Bade et al., 2014). Auch größere Kohorten fanden Zusammenhänge zwischen niedrigen Vitamin-D-Spiegeln und schlechterem Outcome (Fang et al., 2016).

Meta-analytisch zeigen sich dabei vor allem Beziehungen zu etablierten Prognosemarkern. Niedrigere Vitamin-D-Spiegel sind mit einer größeren Tumordicke nach Breslow, häufiger nachweisbaren Ulzerationen und einer höheren Mitoserate assoziiert (Haddad et al., 2025). Diese Befunde sprechen dafür, dass der Vitamin-D-Status prognostisch relevant sein kann. Sie beweisen aber noch nicht, dass eine Supplementierung den Verlauf ursächlich verbessert.

### Vitamin D: Interventionsstudien

Interventionsstudien liefern bisher kein einheitliches Bild. In der Women's-Health-Initiative führte Calcium plus Vitamin D in der verwendeten Dosierung nicht zu einer signifikanten Reduktion des Melanomrisikos (Tang et al., 2011). In einer randomisierten Studie bei rezidiertem Stadium-II-Melanom erhöhte Vitamin D<sub>3</sub> den Serumspiegel deutlich. Ein klarer gesicherter klinischer Vorteil für alle Patienten konnte daraus aber nicht abgeleitet werden (Johansson et al., 2021).

In der ViDMe-Studie führte eine monatliche Hochdosisgabe von 100.000 I.E. Cholecalciferol zwar zu einem anhaltenden Anstieg der 25-(OH)-D3-Spiegel, verbesserte aber weder das rezidivfreie Überleben noch die Mortalität signifikant (de Smedt et al., 2024). Das passt zu größeren Metaanalysen, in denen tägliche Gaben günstiger abschnitten als hoch dosierte Bolusregime (Kuznia et al., 2023).

Eine interessante Beobachtung stammt aus einer Studie bei fortgeschrittenem Melanom unter Anti-PD-1-Therapie. Patienten mit normalen Vitamin-D-Spiegeln oder erfolgreich ausgeglichenem Mangel zeigten höhere Ansprechraten (56 % vs. 36 %) und eine längere progressionsfreie Überlebenszeit (Galus et al., 2023). Diese Daten sind klinisch spannend, sollten derzeit aber eher als Hinweis auf einen möglichen Zusatznutzen und nicht als gesicherte Therapie verstanden werden.

## Zusammenfassung, Bewertung und Ausblick

Die Datenlage zum Zusammenhang zwischen Vitamin D und dem Risiko eines malignen Melanoms ist heterogen. Ein Teil der Studien und Meta-Analysen spricht dafür, dass niedrige 25-(OH)-D3-Spiegel oder ein Vitamin-D-Mangel bei Melanompatienten häufiger vorkommen und mit ungünstigeren Tumormerkmalen verbunden sind, während andere Arbeiten keinen klaren Zusammenhang mit der Inzidenz zeigen (Haddad et al., 2025; Shellenberger et al., 2023; Song et al., 2022).

Für die Prognose ist die Evidenz konsistenter. Niedrige 25-(OH)-D3-Spiegel sind wiederholt mit größerer Breslow-Dicke, Ulzeration, höherer Mitoserate und schlechterem Überleben assoziiert (Fang et al., 2016; Bade et al., 2014; Timerman et al., 2017; Haddad et al., 2025). Deshalb erscheint es sinnvoll, bei Melanompatienten auf einen Vitamin-D-Mangel zu achten und diesen gegebenenfalls zu korrigieren.

Ein gesicherter melanomspezifischer Nutzen einer Vitamin-D-Supplementierung ist bisher jedoch nicht bewiesen. Die vorhandenen randomisierten Studien sind zu wenige und liefern bislang keinen klaren Vorteil für harte klinische Endpunkte. Am ehesten könnten sich künftig relevante Einsatzmöglichkeiten in Kombination mit modernen Immuntherapien ergeben. Dafür sind aber weitere klinische Studien erforderlich (de Smedt et al., 2024; Galus et al., 2023).

## Literaturverzeichnis

Arnold, M. et al.: Global burden of cutaneous melanoma in 2020 and projections to 2040. *JAMA Dermatol.* 2022; 158: 495–503

Asgari, M. M. et al.: A cohort study of vitamin D intake and melanoma risk. *J. Invest. Dermatol.* 2009; 129: 1675–1680

Bade, B. et al.: Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with increased risk for melanoma and unfavourable prognosis. *PLoS One* 2014; 9: e112863

Brenner, H.: The role of vitamin D for human health: The challenge of the right study designs and interpretation. *Nutrients* 2023; 15: 2897

Cattaruzza, M. S. et al.: 25-hydroxyvitamin D serum levels and melanoma risk: a case control study and evidence synthesis of clinical epidemiological studies. *Eur. J. Cancer Prev.* 2019; 28: 203–211

De Smedt, J. et al.: High-dose vitamin D supplementation does not improve outcome in a cutaneous melanoma population: results of a randomized double-blind placebo-controlled study (ViDMe trial). *Br. J. Dermatol.* 2024; 191: 886–896

DGE: New reference values for vitamin D. *Ann. Nutr. Metab.* 2012; 60: 241–246

DKFZ: Verringerte Krebssterblichkeit bei täglicher Vitamin D-Einnahme. *DKFZ* 2023; Mitteilung Nr. 27 vom 09.05.2023

EFSA: Scientific opinion on the tolerable upper intake level for vitamin D, including the derivation of a conversion factor for calcidiol monohydrate. *EFSA J.* 2023; 21: 8145. Doi. 10.2903/j.efsa2023.8145

Fang, S. et al.: Associations of vitamin D levels with outcome in patients with melanoma after adjustment for C-reactive protein. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34: 1741–1747

Galus, L. et al.: Vitamin D supplementation increases objective response rate and prolonged progression-free time in patients with advanced melanoma undergoing anti-PD-1 therapy. *Cancer* 2023; 129: 2047–2055

- Haddad, S. et al.: Malignant melanoma: vitamin D status as a risk and prognostic factor – meta-analysis and systematic review. *Anticancer Res.* 2025; 45: 27–37
- Johansson, H. et al.: Vitamin D supplementation and disease-free survival in stage II melanoma: a randomized placebo controlled trial. *Nutrients* 2021; 13: 1931
- Keum, N. et al.: Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann. Oncol.* 2019; 30: 733–743
- Kuznia, S. et al.: Efficacy of vitamin D3 supplementation on cancer mortality: systematic review and individual patient data: meta-analysis of randomised controlled trials. *Ageing Res. Rev.* 2023; 87: 101923. Doi: 10.1016/j.arr.2023.101923
- Pludowski, P. et al.: Clinical practice in the prevention, diagnosis and treatment of vitamin D deficiency: A central and eastern european expert consensus statement. *Nutrients* 2022; 14: 1483
- Pludowski, P. et al.: Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency: a 2023 update in Poland. *Nutrients* 2023, 15: 695
- Sample, A. et al.: Mechanisms and prevention of UV-induced melanoma. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2018; 34: 13–24
- Shellenberger, R. A. et al.: Vitamin D insufficiency and serum levels related to the incidence and stage of cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res.* 2023; 33: 265–274
- Slominski, A.T. et al.: Vitamin D signalling and melanoma: role of vitamin D and its receptors in melanoma progression and management. *Lab. Invest.* 2017; 97: 706–724
- Slominski, R. M. et al.: Malignant melanoma: an overview, new perspectives, and vitamin D signalling. *Cancers* 2024; 16: 2262
- Song, Y. et al.: To identify the association between dietary vitamin D intake and serum levels and risk for prognostic factors for melanoma – systematic review and meta-analysis: *BMJ Open* 2022; 12: e542442
- Stenehjem, J. S. et al.: Prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D and melanoma risk. *Sci. Rep.* 2020; 10: 20129
- Tang, J. Y. et al.: Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of nonmelanoma and melanoma skin cancer: post hoc analysis of the women’s health initiative randomized controlled trial. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 3078–3084
- Timermann, D. et al.: Vitamin D deficiency is associated with a worse prognosis in metastatic melanoma. *Oncotarget* 2017; 8: 6873–6882
- Vishlaghi, N. et al.: Exploring vitamin D signalling within skin cancer. *Clin. Endocrinol.* 2020; 92: 273–281
- Wunderlich, K. et al.: Risk factors and innovations in risk assessment for melanoma, basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Cancers* 2024; 16: 1016