

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

**Malignes Melanom: Der Vitamin-D-Status als
Risiko- und Prognosefaktor
- Metaanalysen und systematischer Review -**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2024

vorgelegt von:

Sinan Haddad

geb. am: 19.12.1999 in Saarbrücken

Tag der Promotion: 22.05.25

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Jörg Reichrath

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil

***Diese Arbeit ist allen an Malignem
Melanom Erkrankten gewidmet.***

Inhaltsverzeichnis

1	ZUSAMMENFASSUNG	1
2	EINLEITUNG	4
2.1	Malignes Melanom	4
2.1.1	Epidemiologie	6
2.1.2	Risikofaktoren und Ätiopathogenese	8
2.1.3	Klassifikation – klinisch und histologisch	10
2.1.4	Therapie	14
2.1.5	Tumormarker in der Prognose des Malignen Melanoms.....	15
2.2	Vitamin D	16
2.2.1	Photobiologie	16
2.2.2	Physiologie von Vitamin-D und seinem Rezeptor.....	17
2.2.3	Zusammenhang von Vitamin D und der Physiologie und Pathologie der Haut.....	19
2.2.4	Einflussfaktoren auf den Vitamin-D-Serumspiegel.....	22
2.2.5	Prävalenz des Vitamin-D-Mangels	23
2.2.6	Vitamin-D-Forschung: Vom Ursprung zur heutigen Erkenntnis im Zusammenhang mit Krebsleiden	25
2.2.7	Bisherige Metaanalysen, systematische Übersichtsarbeiten und Umbrella Reviews.....	27
2.3	Zielsetzung und Fragestellung dieser Arbeit	29
3	MATERIAL UND METHODEN	31
3.1	Suchstrategie und Auswahlkriterien	31

3.2	Datenextraktion.....	33
3.3	Beurteilung der Studienqualität	33
3.4	Statistische Auswertung.....	37
4	ERGEBNISSE DER METAANALYSE.....	40
4.1	Ergebnis der Literaturrecherche	40
4.2	Beschreibung der eingeschlossenen Studien	41
4.3	Studienqualität	57
4.4	Metaanalysen	59
4.4.1	Melanomrisiko: Metaanalyse der mittleren Vitamin-D-Werte.....	59
4.4.2	Melanomrisiko: Metaanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml	63
4.4.3	Prognose des Melanoms: Metaanalysen	66
4.4.4	Analyse zur Tumordicke und mittlere Vitamin-D-Werte:.....	67
4.4.5	Analyse zum Ulzerationsstatus und mittlere Vitamin-D-Werte	70
4.4.6	Analyse zur Mitoserate und mittlere Vitamin-D-Werte	72
4.4.7	Analyse zum Melanomstadium und mittlere Vitamin-D-Werte.....	75
4.4.8	Analyse zur Tumordicke und Vitamin-D-Status ≤ 20 ng/ml.....	79
4.4.9	Analyse zur Mitoserate und Vitamin-D-Status ≤ 20 ng/ml	81
4.4.10	Analyse zum Melanomstadium und Vitamin-D-Status ≤ 20 ng/ml.....	83
4.5	Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse	87
5	DISKUSSION	89
5.1	Einschränkungen der Arbeit und Problematisierung.....	97
5.2	Implikationen und Ausblick	101

6	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	102
7	TABELLENVERZEICHNIS	103
8	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	104
9	LITERATURVERZEICHNIS	106
10	ANHANG.....	128
11	DANKSAGUNG UND PUBLIKATION	130
	11.1 Danksagung	130
	11.2 Publikation.....	131
12	LEBENS LAUF	132

1 Zusammenfassung

Hintergrund/Ziel

UV-Strahlung stellt den wichtigsten Umweltrisikofaktor für Hautkrebs dar. Unter anderem verursacht sie oxidativen Stress, Zellzyklusveränderungen, Basenmodifikationen und Strangbrüche. Andererseits ist die UVB-induzierte kutane Vitamin-D-Synthese für anti-karzinogene (anti-proliferative, anti-angiogene und pro-apoptotische) Effekte auf Melanozyten und Keratinozyten in vitro verantwortlich. Dieser antitumorale Effekt wird von Vitamin-D-Rezeptor- und Peroxisome-Proliferator-activated Receptor-Signaling- (PPAR-) Signalwegen beeinflusst. Da das Melanom der tödlichste Hautkrebs ist und seine Inzidenz weiterhin steigt, ist die Identifizierung potenzieller Risiko- und Prognosefaktoren von größter Bedeutung. Das Ziel dieser Studie ist es, die Relevanz des Vitamin-D-Status für das Melanomrisiko und die Prognose zu untersuchen.

Material und Methoden

Es wurden ein systematischer Review und Metaanalysen gemäß den PRISMA-Richtlinien durchgeführt, unter Verwendung der Datenbanken Medline (via PubMed) und ISI (Web of Science) bis zum 31. Dezember 2022. Relevante Parameter umfassten den 25(OH)D3-Serumspiegel bei Melanom-Patienten und gesunden Kontrollen zum Zeitpunkt der Diagnose (oder innerhalb von weniger als 12 Monaten), die Messmethode, den prozentualen oder absoluten Anteil der Teilnehmer mit Vitamin-D-Mangel (definiert als ≤ 20 ng/ml) sowie die durchschnittlichen Vitamin-D-Serumwerte und deren Standardabweichung. Die prognostischen Faktoren wie Breslow-Tiefe, Mitoserate, Ulzerationsstatus und Tumorstadium wurden in absoluten Zahlen oder Kategorien erfasst und die Vitamin-D-Spiegel den jeweiligen Gruppen zugeordnet. Der standardisierte Mittelwertunterschied (SMD) und die Odds Ratio (OR) mit 95%-Konfidenzintervallen (95% KI) wurden in einer Metaanalyse mit gemischten Effekten abgeleitet, um mögliche Heterogenität zwischen den Studien zu berücksichtigen. Darüber hinaus wurden Moderatoranalysen durchgeführt, um systematische Unterschiede in den Effektgrößen zu untersuchen, und Subgruppenanalysen vorgenommen. Die Studienqualität und das Risiko von Verzerrungen wurden mithilfe der „Newcastle-Ottawa-Skala“ bewertet, und das Evidenzniveau wurde auf Grundlage der Empfehlungen des „Oxford Center for Evidence-based Medicine“ eingeschätzt. Mit den 26 identifizierten Studien wurden neun Metaanalysen durchgeführt: Vitamin-

D-Status und Melanomrisiko (OR und SMD), Vitamin-D-Status und Prognose: a) Breslow-Tiefe (OR und SMD), b) Mitoserate (OR und SMD), c) Tumorstadium (OR und SMD) und d) Ulzerationsstatus (SMD).

Ergebnisse

Patienten mit Melanom zeigten signifikant niedrigere 25(OH)D-Spiegel im Vergleich zu gesunden Kontrollen SMD: -0,4 [95%-KI: -0,74; -0,06]. Ein nicht signifikanter Trend zu einem erhöhten Melanomrisiko ließ sich bei Patienten mit Vitamin D Mangel (≤ 20 ng/ml) im Vergleich zu Patienten >20 ng/ml nachweisen OR: 1,79 (95% KI: 0,95-3,37).

Aufgrund signifikanter Heterogenität zwischen den Studien und fehlender Hinweise auf Verzerrung durch Funnel-Plots und Egger-Tests wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Die Beschränkung der geografischen Region auf südeuropäische Studien führte hier zu signifikanten Ergebnissen.

Bei den Analysen zur Prognose des Melanoms zeigten sich niedrige Vitamin-D-Spiegel signifikant mit der Breslow-Dicke (-0,14 [95%-KI: -0,22; -0,7]), dem Vorhandensein von Mitosen (-0,3 [95%-KI: -0,57; -0,02]) und Ulzeration (-0,2 [95%-KI: -0,3; -0,11]) assoziiert. Kein signifikantes Ergebnis ergab sich für das Tumorstadium zum Diagnosezeitpunkt.

Ferner wiesen Melanompatienten mit Vitamin-D-Mangel signifikant erhöhte Risiken für dickere Tumore (OR: 1,86 [95% KI: 1,23; 2,8]), Tumore mit erhöhter Mitoserate (OR: 2,02 [95% KI: 1,21; 3,36]) und Tumore im höheren Stadium auf (OR: 1,54 [95% KI: 1,01; 2,36]).

Auch hier zeigte die Sensitivitätsanalyse Signifikanz bezüglich der geographischen Lage, jedoch lässt sich keine weitere verlässliche Aussage treffen aufgrund des Mangels an Studien.

Zusammenfassung

In diesen Metaanalysen zeigen wir eine Assoziation zwischen einem defizitären Vitamin-D-Status und erhöhtem Melanomrisiko und einer verschlechterten Prognose. Daher sollte UVB-Strahlung, die im Allgemeinen als Hauptrisikofaktor für die Entwicklung von Melanomen bekannt ist, sorgfältig überdacht werden, da sie auch für die Synthese von Vitamin D verantwortlich ist, welches seinerseits antitumorale Effekte aufweist. Mit Blick auf die tumorprotektive Rolle von Vitamin D trägt diese Studie wesentlich zum Voranschreiten der Vitamin-D- und Hautkrebsforschung bei.

Background/Aim

Solar ultraviolet radiation represents the most important environmental risk factor for skin cancer. However, vitamin D synthesis from sun exposure has been reported to exert anti-carcinogenic effects on melanocytes *in vitro*. This anti-tumor effect has been shown to be mediated by VDR- and Peroxisome-Proliferator-activated Receptor-Signaling (PPAR-) pathways.

As Melanoma is the deadliest skin cancer and its incidence is on the rise, identifying a potential risk and prognostic factor is of utmost importance. Thus, we are seeking clarity on the correlation between both Vitamin D levels and status and risk for Melanoma development and Prognosis – with a comprehensive literature review and meta-analyses.

Materials and Methods

A systematic review and meta-analyses were conducted using Medline (*via* PubMed) and ISI (Web of Science). Relevant parameters included the 25(OH)D3 serum level in Melanoma patients and healthy controls at the time of diagnosis (or within less than 12 months), the choice of method for recording the serum values, the percentage or absolute number of participants with Vitamin D deficiency (defined: ≤ 20 ng/ml) or the average Vitamin D serum values and their standard deviation. The prognostic factors: Breslow's depth, mitotic rate, ulceration status and tumor stage were identified in absolute numbers or categories and Vitamin D level measurements were assigned to the groups. The standardized mean difference (SMD) and OR with 95% confidence intervals (95% CI) were derived from random-effects meta-analysis to account for possible heterogeneity across studies. Furthermore, moderator analyses were used to investigate systematic differences in the effect sizes and perform subgroup analyses. The study quality and risk of bias was evaluated by using the "Newcastle Ottawa scale" and level of evidence was assessed based on the recommendations of the "Oxford Center for Evidence-based Medicine". With the 26 studies identified, 9 meta-analyses were performed: Vitamin D status and Melanoma Risk (OR and SMD), Vitamin D status and prognosis: A) Breslow thickness (OR and SMD), b) mitotic rate (OR and SMD), c) tumor stage (OR and SMD) and d) ulceration status (SMD).

Results

Patients with melanoma showed significantly lower 25(OH)D levels compared to healthy controls (SMD: -0.4 [95% CI: -0.74; -0.06]). A non-significant trend toward an increased melanoma risk was observed in patients with vitamin D deficiency (≤ 20 ng/ml) compared to those with levels >20 ng/ml (OR: 1.79 [95% CI: 0.95-3.37]). Restricting the geographical region to Southern European studies yielded significant results. Analyses of melanoma prognosis showed significant associations between low vitamin D levels and Breslow thickness (-0.14 [95% CI: -0.22; -0.07]), the presence of mitoses (-0.3 [95% CI: -0.57; -0.02]), and ulceration (-0.2 [95% CI: -0.3; -0.11]). No significant results were found for tumor stage at diagnosis. Furthermore, melanoma patients with vitamin D deficiency demonstrated significantly increased risks for thicker tumors (OR: 1.86 [95% CI: 1.23; 2.8]), tumors with higher mitotic rates (OR: 2.02 [95% CI: 1.21; 3.36]), and tumors in more advanced stages (OR: 1.54 [95% CI: 1.01; 2.36]). Sensitivity analyses also indicated significance concerning geographical location; however, further reliable conclusions are limited due to the lack of studies.

Conclusion

This study demonstrates an association between low vitamin D status and both increased melanoma risk and worsened prognosis, further contributing to the growing body of evidence supporting the tumor-protective role of vitamin D.

2 Einleitung

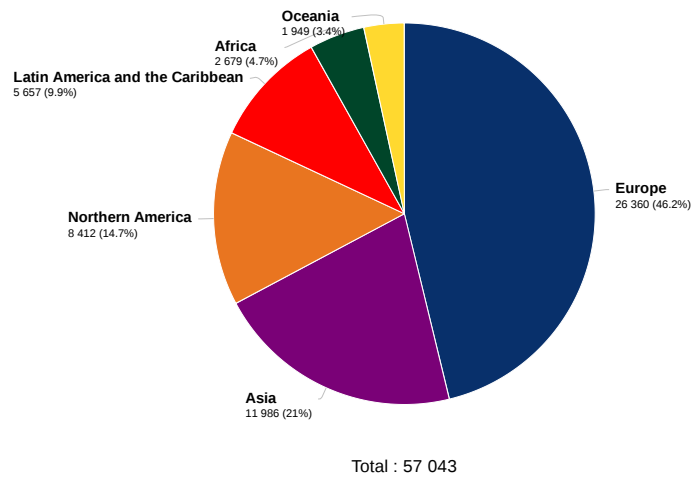
2.1 Malignes Melanom

Das Maligne Melanom ist ein aggressiver Tumor der Melanozyten, der pigmentproduzierenden Zellen der Haut, der sich durch maligne Transformation aus diesen, in der Basalzellschicht (Stratum basale) befindlichen Zellen, entwickelt. Melanozyten leiten sich aus der Neuralleiste ab und migrieren in der Embryonalphase in die Haut, aber auch an andere Lokalisationen, wie z.B. die Meningen, den Gastrointestinal-, Urogenital- oder Respirationstrakt (Goding, 2000). Die dadurch potenziell entstehenden extrakutanen Melanome stellen jedoch nur 4-5 % aller primären Melanome dar (Garbe, 2006).

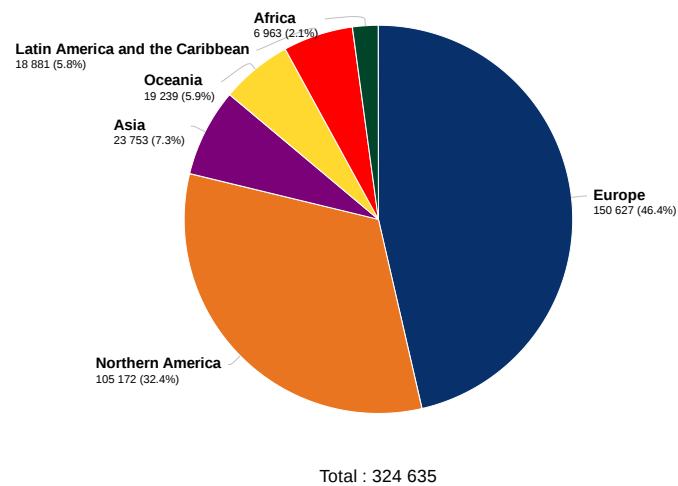
Obwohl das Maligne Melanom nach dem Basalzell- und Plattenepithelkarzinom nur 1 % aller Hautkrebsfälle ausmacht, ist es für 90 % der durch Hautkrebs verursachten Todesfälle verantwortlich (Siegel, 2020). Besonders wichtig ist die frühe Diagnosestellung, da nach Metastasierung die 5-Jahres-Überlebensrate drastisch auf etwa 25% sinkt (Eddy & Chen, 2020). Wichtige Vorläufer von Melanomen stellen melanozytäre Nävi (umgangssprachlich als Muttermal bezeichnet) dar, welche Zellpopulationen von Melanozyten sind. Es wird geschätzt, dass 30-50 % aller Melanome aus Nävi entstehen und in direktem Zusammenhang mit Melanomen stehen, die nicht auf dem Boden von chronischer Sonneneinstrahlung entstehen, sog. non-chronically-sun-damaged- (non-CSD-) Melanome (Eddy & Chen, 2020). Die Gesamtzahl der melanozytären Nävi am Körper ist, neben der chronischen Exposition gegenüber UV-Licht, der wichtigste Risikofaktor für das maligne Melanom (Garbe, 2006). Sowohl chronische als auch intermittierende Exposition gegenüber UV-Licht erhöht die Zahl der somatischen Mutationen und fördert die Entstehung von Melanomen aus melanozytären Nävi (Loras et al., 2022). UVA- und auch UVB-Strahlung können strukturelle Schäden an der DNA verursachen: UV-B-Strahlung führt zu DNA-Rearrangements mit Bildung von spezifischen mutagenen Photoprodukten. Die Unterdrückung des Immunsystems der Haut ist ein weiterer Mechanismus, durch den UV-Strahlung Hautkrebs induziert und fördert, selbst bei suberythemogenen Dosen (Reichrath, 2006). UVA tritt als ein „zweischneidiges Schwert“ auf, da es neben der kanzerogenen Wirkung auch zur Entstehung der aktinischen Elastose beiträgt, die möglicherweise das melanomspezifische Überleben verbessern kann. Analog führt auch Rauchen vermehrt zu Elastose, was erklären könnte, warum Raucher ein scheinbar vermindertes Risiko haben, an einem Melanom zu erkranken (Grant, 2009). Unabhängig vom Stadium zum Diagnosezeitpunkt ist eine weite Exzision des Primärtumors mit 1-2 cm Sicherheitsabstand die Therapie der Wahl (Garbe et al., 2016). Eine Ausbreitung des Primärtumors per continuitatem, eine lymphogene und hämatogene Metastasierung sind möglich für Maligne Melanom (Garbe et al., 2016; Balch et al., 2009; Thompson et al., 2011; Furdova et al., 2023). Zu den konventionellen Therapiemöglichkeiten (Exzision, Bestrahlung, Chemotherapie) gesellen sich klassische Immuntherapien (wie Interferon-Gabe oder hochdosiertes Interleukin-2) und neuere Immuntherapien durch Immun-Checkpoint-Inhibitoren, adaptive T-Zell-Therapie, oder onkolytische Immuntherapie (T-Vec) (2020) (S3 – Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (2020)). Etwa 90% der Melanome werden als primäre Tumore ohne Hinweis auf Metastasen diagnostiziert. Die tumorspezifische Zehnjahres-Überlebensrate liegt in diesen Fällen bei 75 - 85%. Zu den wichtigsten

prognostischen Faktoren zählen u.a. die vertikale Tumordicke (sog. Breslow-Dicke), das Vorhandensein von Ulzerationen und die Mitoserate (Thompson et al., 2017).

2.1.1 Epidemiologie



Anzahl neuer Melanom-Fälle 2020 für beide Geschlechter jeden Alters



Anzahl der Melanom-Todesfälle 2020 für beide Geschlechter jeden Alters

Abb.1: Inzidenz- und Sterblichkeitsverteilung der Melanome weltweit für 2020 (Quelle: International Agency for Research on Cancer (IARC): Global Cancer Observatory. URL: <https://gco.iarc.fr/>)

Für 2040 hat die IARC einen Anstieg von 57% und 68% für Neuerkrankte und Todesfälle prognostiziert. Atmosphärischer Ozonabbau, die Erderwärmung und Luftverschmutzung gelten dabei als verstärkende Faktoren (Cancer (IARC), Global Cancer Observatory; Silva & Rosenbach, 2021; Koch-Institut R Krebs in Deutschland für 2017/2018).

Die Inzidenz des malignen Melanoms variiert weltweit. Australien und Neuseeland als Länder mit einer hellhäutigen Bevölkerung und hoher Sonnenexposition haben die höchsten Inzidenzraten weltweit, mit geschätzten altersstandardisierten Raten von 30 bis 60 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr (Ferlay et al., 2020). Einige Schätzungen geben für Nordamerika eine Inzidenzrate von etwa 15 bis 30 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr an [CI5 - Home. URL: <https://ci5.iarc.fr/Default.aspx>]. In Europa werden in den verschiedenen Ländern zahlenmäßig etwa 5 bis 30 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr konstatiert. Asien und Afrika verzeichnen niedrigere Fallzahlen als die zuvor genannten Regionen: In einigen asiatischen Ländern wird mit 1 und 10 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr gerechnet (Erdmann et al., 2013). In Afrika sind die Inzidenzraten im Allgemeinen noch niedriger, wobei Schätzungen von weniger als 1 Fall pro 100.000 Einwohner pro Jahr vorliegen. Regionale Unterschiede innerhalb der Länder werden weiterhin festgestellt. In den USA zum Beispiel sind die Inzidenzraten in den südlichen Bundesstaaten, in denen eine höhere UV-Exposition herrscht, auffallend niedriger als in den nördlichen Bundesstaaten. Ähnliche Unterschiede wurden auch in europäischen Ländern beobachtet, wobei die sonnigeren, südlichen Regionen teils deutlich niedrigere Inzidenzraten aufweisen (USCS Data Visualizations; Gandini et al., 2005).

Für Deutschland ist im Zeitraum von 1999 bis 2019 ein Anstieg der altersstandardisierten Inzidenzraten des Melanoms von etwa 12 auf 20 Fällen pro 100.000 Einwohnern zu verzeichnen. Daraus lässt sich schließen, dass innerhalb von 20 Jahren die Inzidenz des Melanoms um etwa das 1,7-fache gestiegen ist in Deutschland. Die Mortalitätsrate hat sich bei beiden Geschlechtern im betrachteten Zeitraum nur sehr gering geändert, was vermutlich daran liegt, dass u.a. durch das 2008 eingeführte Hautkrebs-Screening-Programm ein Großteil der Erstdiagnosen in einem prognostisch günstigen Stadium erfolgen (Koch-Institut R Krebs in Deutschland für 2017/2018; S3 – Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (2020)).

2.1.2 Risikofaktoren und Ätiopathogenese

Die Risikofaktoren für das maligne Melanom kann man wie folgt einteilen: Konstitutionelle, erworbene und Expositionsrisikofaktoren nach der aktuell gültigen S3-Leitlinie zu Hautkrebs (S3 – Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (2020)).

Zu den konstitutionellen Risikofaktoren zählen der Hauttyp und kongenitale Nävi. Man kann den Hauttyp in sechs Subtypen nach Fitzpatrick unterteilen. Menschen mit hellerer Haut vom Subtyp 1 und 2, blonden oder roten Haaren, Sommersprossen und blauen Augen sind empfindlicher gegenüber UV-Strahlen. Für diese Hauttypen ist das Melanom-Risiko besonders erhöht (S3 – Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (2020)). Der Melanocortin-1-Rezeptor als Zelloberflächenrezeptor ist für die Regulation der Pigmentierung verantwortlich. Es gibt viele Polymorphismen im MC1R-Gen, über 100 sind bekannt, die verschiedene Hauttypen determinieren (Chen et al., 2014). Der Hauttyp wird vor allem durch das Verhältnis von Eu- zu Phäomelanin bestimmt, welches genetisch unter dem Einfluss der MC1R-Polymorphismen steht. Der MC1R ist also dafür verantwortlich welcher Melanin-Subtyp nach UV-Exposition vermehrt gebildet wird: Eumelanin oder Phäomelanin [Saternus et al., 2018]. Eumelanin ist für dunklere Hauttöne verantwortlich und Phäomelanin für hellere. Während Eumelanin photoprotektive Eigenschaften aufweist (Schutz der Melanozyten und Keratinozyten vor UV-Strahlung (Rioux et al., 2019), kann Phäomelanin für Melanozyten photosensibilisierend sein und DNA-Schäden unter UVA-Bestrahlung verursachen (Wenczl et al., 1998). Der MC1R ist ferner für die DNA-Reparatur als Regulator von oxidativem Stress und weiteren Signalkaskaden wichtig (Maresca et al., 2015). Phäomelanin, ein Pigment mit gelb-roter Farbe, korreliert mit heller Haut-, Haar- und Augenfarbe. Es enthält die Aminosäure Cystein, welche unter Einwirkung von UVA-Strahlung reaktionsfreudig ist. Dies kann zu oxidativem Stress führen und somit DNA-Schäden in den Melanozyten verursachen. Eumelanin hingegen ist für die effiziente Absorption von UV-Photonen verantwortlich MacKee et al., 2009).

Schon bei der Geburt vorhandene große melanozytäre Nävi (>20 cm, ab 40 cm als „Riesennävi“ bezeichnet) erhöhen das Melanomrisiko. Wie genau das maligne Entartungsrisiko für große kongenitale melanozytäre Nävi einzuordnen ist, ist aber noch Gegenstand aktueller Forschung (S3 – Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (2020); Vourc’h-Jourdain et al., 2013).

Zu den erworbenen Risikofaktoren kann man generell Heredität, die Anzahl erworbener Nävi und klinisch atypische Navi zählen (S3 – Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des

Melanoms (2020)). 7-15 % der Melanomfälle treten in Familien mit Melanom in der Familiengeschichte auf. Verantwortlich sind neben der vermutlich ähnlichen Neigung zur Sonnenexposition, Keimbahnmutationen. 45 % der familiären Melanomfälle sind assoziiert mit Keimbahnmutationen von CDKN2A und CDK4. Varianten der Allele des Melanocortin-1-Rezeptor-Gens sind ebenfalls an der Melanomentstehung beteiligt. Die Gene von CDKN2A, einem Cyclin-abhängigen Kinase-Inhibitor, von CDK4, einer Cyclin-abhängigen Kinase, und von MC1R bilden drei wichtige Melanomsuszeptibilitätsgene mit unterschiedlich hoher Penetranz (Garbe (2006); Read et al., 2016).

Die Zahl der melanozytären Nävi gilt als einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung des Melanoms. Die Gesamtzahl wird als wichtiger prädiktiver phänotypische Marker für das Melanomrisiko angesehen. Die UV-induzierten, gutartigen Nävi in der frühen Kindheit sind besonders von Bedeutung (S3 – Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (2020); Ribero et al., 2015).

Als zweitwichtig wird das Vorhandensein von dysplastischen bzw. atypischen Nävi erachtet. Größe und Anzahl atypischer melanozytärer Nävi stellen unabhängige Risikomarker für das Melanom dar. Dies wurde mehrfach metaanalytisch nachgewiesen (Dessinioti et al., 2023; Gandini et al., 2005; (S3 – Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (2020)). Atypische Nävi sind gekennzeichnet durch eine unscharfe Begrenzung, eine unregelmäßige Farbverteilung und einen Durchmesser >5mm (Garbe (2006)).

Für weißen Hautkrebs ist das Sonnenlicht der entscheidende Risikofaktor. Melanome unterscheiden sich von den Basaliomen und Plattenepithelkarzinomen in mehreren Aspekten, was an ihrer UV-bedingten Genese scheinbare Zweifel aufkommen lässt: Melanome folgen in ihrer Verteilung nicht den Körperregionen mit höchster UV-Exposition (Xiang et al., 2014). Melanome treten zu einem früheren Zeitpunkt im Leben auf als weißer Hautkrebs, der zum Zeitpunkt der höchsten Gesamt-UV-Exposition auftritt, folglich in hohem Alter (Boi et al., 2003). Interessanterweise zeigte sich, dass in der Landwirtschaft Tätige und Bauarbeiter aus England beispielsweise ein geringes Risiko an Melanom zu sterben haben als ihre im Haus arbeitenden Ehefrauen – mit vermutlich geringerer UV-Exposition. Indoortätige Industriearbeiter scheinen ein vergleichbares Risiko zu haben, an Melanom zu sterben wie Outdoor-Tätige, so eine Studie aus den 80er Jahren von Lee und Strickland (Lee & Strickland, 1980).

Nichtsdestotrotz wurde in zahlreichen Arbeiten die Wichtigkeit der UV-Exposition für die Melanomentstehung belegt, u.a. in einer Umbrella Review - einer systematischen Übersichtsarbeit

mit höchster Evidenzstufe, die zurzeit in der Medizin zur Verfügung steht (Belbasis et al., 2016). Wichtigster Expositionsrisikofaktor für das Maligne Melanom ist demnach die UV-Sonnen-Exposition. Man unterscheidet zwischen einer chronischen, intermittierenden, totalen UV-Sonnen-Exposition und Sonnenbrand. Eindeutig belegt ist ein erhöhtes Risiko für intermittierende Sonnenexposition und Sonnenbrand (Sample & He, 2018; Gandini et al., 2005). UV-Exposition ist auch an der Entstehung von sog. UV-induzierten Nävi beteiligt, die ihrerseits mit einem erhöhten Melanomrisiko einhergehen. Es wird geschätzt, dass 60-70% aller kutanen malignen Melanome verursacht sind durch UV-Strahlung (Sample & He, 2018). Dafür sind zwei Formen der Ultraviolettstrahlung verantwortlich: UVA- und UVB-Strahlung. Schädlich sind beide Formen auf unterschiedliche Art und Weise. UVA ist in Sonnenlicht reichlicher vorhanden als UVB und macht etwa 95% der solaren UV-Strahlung aus. UVA gilt auch als die Hauptquelle des Lichts, das in Solarien verwendet wird, wobei dort UVA-Dosen erreicht werden, die bis zu 12-mal höher sind als die der Sonne. UVA dringt tiefer in die Dermis ein als UVB, ist aber weniger genotoxisch (Sample & He, 2018). Es zeigte sich, dass UVA oxidativen Stress in den Melanozyten durch mehrere Mechanismen aufrechterhält und Reparaturmechanismen unterdrückt (Zhao et al., 2017).

Trotz der schädlichen Wirkung der UV-Strahlung, ist die UVB-Strahlung nach der UVB-Vitamin-D-Krebshypothese der Ursprung der antikanzerogenen Wirkung von Vitamin D – belegt in vivo und in vitro (Negri et al., 2020). Daher stellt sich die Frage wie die positiven und negativen Effekte der UV-Strahlen zu werten sind: Wie wichtig ist die UV-Strahlung wirklich für den malignen Hautkrebs, wenn man die schützenden Effekte durch Vitamin D beachtet (Reichrath (2006)).

2.1.3 Klassifikation – klinisch und histologisch

Evidenzbasierte klinische Leitlinien helfen in der genauen Diagnose und dem Management des Malignen Melanoms. Das Maligne Melanom der Haut wird zum jetzigen Zeitpunkt nach der achten Auflage des AJCC (American Joint Committee on Cancer) klassifiziert. Die Stadienzuteilung basiert auf der „Tumor-“ (T-), „Nodes-“ (N-), und „Metastases-“ (M-) / TNM-Klassifikation und der Zuordnung zu den jeweiligen klinischen Stadien (Keung & Gershenwald, 2018). Zur Tumorkategorie gehört die vertikale Tumordicke (Breslow-Dicke) und das Vorhandensein von Ulzeration. Die Tumordicke wird auf 0,1 mm genau gemessen. Die

Grenzwerte sind 1, 2 und 4 mm. Für die Dezimalstellen 1-4 wird abgerundet, während für 5-9 aufgerundet wird – das bedeutet: Tumore der Dicke 0,95 mm bis 1,04 mm werden auf 1 mm gerundet - entspricht T1b nach der achten Edition des AJCC (Keung & Gershenwald, 2018). Das Vorhandensein von Ulzeration wird histopathologisch untersucht. Ulzeration definiert die AJCC als das Fehlen einer intakten Epidermis, die den Großteil des Primärtumors überdeckt (Balch et al., 2001). Anders definieren kann man Ulzeration auch als Verlust der Epidermis über ihre gesamte Dicke in Verbindung mit einer Entzündungsreaktion in Form von Neutrophileninfiltration und/oder Fibrinablagerung (in't Hout et al., 2012). Die N-Kategorie (eng.: node = Knoten) bezieht sich auf die Anzahl und das Ausmaß an betroffenen regionalen Lymphknoten und regionalen Metastasen. Klinisch oder radiologisch erwiesener Lymphknotenbefall bezeichnet man als „klinisch nachweisbar“ (S3 – Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (2020)). Im Gegensatz dazu werden Patienten ohne klinisch oder radiologisch nachweisbaren Lymphknotenbefall, aber mit positivem Nachweis in einer Sentinellymphknotenbiopsie als „klinisch okkult“ eingeordnet (Keung & Gershenwald, 2018). Der Großteil der Patienten mit Metastasierung sind klinisch okkult und haben eine bessere Überlebensrate als jene mit klinisch nachweisbarer Metastasierung (Gershenwald et al., 2017). Assoziiert mit einer schlechteren Prognose ist auch der Nachweis von regionalen Metastasen in Form von In-Transit-, Mikrosatelliten- und Satellitenmetastasen (Read et al., 2015). Mikrosatelliten sind mikroskopische Tumorabsiedlungen, die in der Haut dem Primärtumor benachbart oder darunter liegen, aber nicht zu ihm gehören. Satellitenmetastasen liegen innerhalb von 2 cm Entfernung zum Primärtumor. In-Transitmetastasen sind kutane und/oder subkutane Metastasen, die > 2cm Entfernung zum Primärtumor haben und zwischen ihm und der nächsten Lymphknotenstation liegen (Keung & Gershenwald, 2018). In ihrem Einfluss auf das melanomspezifische Überleben unterscheiden sich die verschiedenen (lokoregionären) Metastasen nicht signifikant (Gershenwald et al., 2017). In die M-Kategorie fließt der Ort der Fernmetastasen ein neben dem Serum-Laktat-Dehydrogenase-Spiegel. Es wird eine Metastasierung in die Haut, Bindegewebe, Muskeln und/oder Lymphknoten von einer Metastasierung in die Lunge unterschieden, weiterhin von einer Metastasierung in viszerale Organe und einer Metastasierung in das ZNS (Pathak & Zito, 2022). Das LDH-Level wird jeweils hinzugezogen, da es einen nachteiligen Effekt auf das Gesamtüberleben der Patienten hat. Das konnte auch metaanalytisch nachgewiesen werden (Xu et al., 2021). Hier kommt dem produzierten Laktat eine Schlüsselrolle in der Karzinogenese

zukommt – bezüglich der Angiogenese, Zellmigration und Metastasierung, Immunevasion und Tumormikroumgebung (San-Millán & Brooks, 2016).

Man kann die vier verschiedenen Typen des Melanoms - superfiziell spreitendes Melanom (SSM), Noduläres Melanom (NM), Lentigo-maligna-Melanom (LMM), Akrolentiginöses Melanom (ALM) - von selteneren klinischen Subtypen unterscheiden. Das superfiziell spreitende Melanom ist der häufigste Typ unter Kaukasiern, macht 70 % aller Melanome aus und betrifft vor allem junge Leute. Es kann den gesamten Körper betreffen. Bei Männern tritt es vor allem am Rumpf, bei Frauen an den Beinen auf, der obere Rücken ist bei beiden Geschlechtern gleichhäufig betroffen. Das SSM zählt zu den Melanomen, die nicht durch kumulative Schädigung durch Sonnenexposition entstehen: sog. Low-CSD- („chronic sun-damaged-“) Melanoma. Eine radial (laterale) Wachstumsphase bzw. ein langes horizontales Wachstumsmuster ist charakteristisch für das SSM. Man kann eine pagetoide Ausbreitung finden, bei der sich die Tumorzellen einzeln oder in kleinen Gruppen zwischen den normalen Hautzellen der Epidermis verteilen. Atypische Melanozyten lassen sich feststellen: Die Tumorzellen weisen eine veränderte Form, Größe und Kernstruktur auf. Sie können größere Kerne, unregelmäßige Konturen und erhöhte Zellteilungsraten aufweisen (MacKee et al., 2009). Das NM ist durch ein frühes vertikales Wachstumsverhalten geprägt. Eine verstärkte Vaskularisation findet sich bei den Tumoren bzw. der umliegenden Dermis. Ulzerationen sind dabei häufig (Mar et al., 2013; Garbe, 2006). Klinisch zeigt es sich scharf begrenzt, rot-/ und braun-schwarz. Namensgebend für das noduläre Melanom ist es primär knotig wachsend. Ähnlich zum SSM sind vor allem der Körperstamm bei Männern und die Beine bei Frauen betroffen. Das Lentigo-maligna-Melanom betrifft vor allem Ältere, und entsteht auf dem Boden von Hautschädigung durch chronische Sonnenexposition (CSD-Melanoma) an Kopf und Hals, den Armen und dem Oberkörper. Lentigo maligna bzw. Melanoma in situ oder melanotische Präkanzerose gilt als Vorläufer des LMM und wächst langsam im Durchmesser über 5 bis 20 Jahre bevor es zur Ausbildung des LMM kommen kann. Melanoma in situ bzw. LM betrifft häufiger Männer. Das Akrolentiginöse Melanom (ALM) hat seinen Ursprung in unbehaarten Regionen (Hand-, Fußfläche und Nägel). In hellhäutigen macht es nur anteilmäßig 1% aller Melanome aus, während der Anteil bei dunklen Hauttypen bei 30-70% liegt. Das ALM ist nicht sonneninduziert und betrifft Männer und Frauen gleichermaßen (Cirenajwis, 2016). Ein seltenes Melanom ist das desmoplastische Melanom. Es liegt häufig am lichtexponierten Kopf und Nacken. Es findet sich oft am Rand einer LM oder unter dieser (Garbe, 2006).

Melanome kann man weiterhin nach ihrer vertikalen Ausdehnung klassifizieren, die sog. Breslow Dicke, nach dem amerikanischen Pathologen A. Breslow. Wichtige Grenzwerte sind hier ≤ 1 mm, 1,01–2 mm, 2,01–4 mm und >4 mm in der TNM-Klassifikation (T-Kategorie). Zur Bestimmung der Breslow-Dicke zieht man den vertikalen Abstand von der Hautoberfläche (Oberfläche des Stratum granulosum) zur tiefsten eingedrungenen Tumorzelle heran. Bei ulzerierten Tumoren gilt die Basis des Ulkus als oberer Messpunkt. Satellitenmetastasen werden nicht mit einbezogen. Die Breslow-Dicke gilt als prognostisches Hauptkriterium des Malignen Melanoms (Garbe, 2006). Generell gilt: Je dicker die Breslow-Dicke, desto schlechter ist die Prognose für den Patienten. Eine dickere Tumordicke ist mit einem erhöhten Risiko für ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung und einer schlechteren Überlebensrate verbunden. Das bedeutet, dass Patienten mit einem dicken Melanom eine geringere Wahrscheinlichkeit haben, langfristig ohne Rezidiv zu überleben (Eggermont et al., 2014).

Wie wichtig die Tumordicke für Überlebensrate, Überlebenszeit, das metastasenfrei Intervall und die Metastasierungsrate ist, verdeutlicht die Arbeit von Roller aus 2003 [146]. Über verschiedene Tumordickenklassen zeigte sich signifikant je dicker der Tumor, desto geringer die Tendenz zu einer geringeren Überlebenszeit und 5-Jahresüberlebensrate. Weiterhin bildeten die dünneren „low-risk“- Tumoren ($<0,76$ mm) im Durchschnitt über einen dreimal so langen Zeitraum (46,43 Monate) die ersten Metastasen aus als die dickeren „high-risk“- Tumoren (>4 mm) mit nur 15,5 Monaten.

Wie die Überlebensraten von unterschiedlichen Tumordicken abhängen, liefert auch die Arbeit von Lideikaitė et al. Die 10-Jahres-Überlebensraten für Melanome von ≤ 1 mm lag bei 87,5%, von 1,01–2 mm bei 61,11%, von 2,01–4 mm bei 47,05% und von >4 mm bei 16,66% (Lideikaitė et al., 2017).

Der Ulzerationsstatus ist ein weiterer wichtiger Teil des histologischen Befundberichts. Die Definition der Ulzeration findet sich in 2.3.1. Nach der Tumordicke und der Mitoserate ist die Ulzeration der drittwichtigste prognostische Marker des Melanoms. Trotz der Tatsache, dass dickere Tumore häufiger ulzeriert sind und die Tumordicke der wichtigste prognostische Faktor ist, ist auch der Ulzerationsstatus des Melanoms ein tatsächlich unabhängiger Prognosefaktor (Barricklow et al., 2022). Der Ulzerationsstatus findet sich in der T-Kategorie der TNM-Klassifikation wieder. Ulzerierte Tumore finden sich häufiger bei Männern und nehmen mit steigendem Alter und dem Vorhandensein von Risikofaktoren für systemische

Entzündungsreaktionen (Diabetes, Rauchen, niedrige Vitamin-D-Serumspiegel, hoher BMI) zu (Newton-Bishop et al., 2015).

Die zelluläre Proliferation innerhalb des Tumors – gemessen an der Mitoserate - gilt als weiterer wichtiger prädiktiver Faktor des Überlebens bei Melanomen. Mitosefiguren generell in einem Primärtumor zeigen eine hohe Teilungsrate, ein schnelleres Wachstum und eine höhere Tendenz zur Metastasierung an. Azzola et al. schreibt der Mitoserate sogar einen höheren Stellenwert für die Überlebenswahrscheinlichkeit zu als der Ulzeration anhand einer Analyse von 3661 Patienten. Zum selben Schluss kommen Thompson et al.: Die 10-Jahres-Überlebensrate lag bei Patienten ohne nachweisbare Mitosefiguren bei 93% und bei 48% für Patienten mit 20/mm². Die Mitoserate stieg mit steigender Tumordicke ebenso wie mit dem Ulzerationsstatus. Eine hohe Mitoserate geht somit mit geringerer Überlebensrate bei primärem Melanom einher und stellt unter den unabhängigen Prognosefaktoren für das melanomspezifische Überleben nach der Tumordicke den wichtigsten Faktor dar (Thompson et al., 2011). Die große Bedeutung der Mitoserate spiegelt sich auch in ihrem Einzug in die Melanom-Stadieneinteilung der AJCC (T-Kategorie) seit der 7. Edition von 2009 wider (Azzola et al., 2003; Thompson et al., 2011).

2.1.4 Therapie

Da das Maligne Melanom ein sehr aggressiver und bösartiger Tumor ist, ist in den letzten Jahren sehr intensiv an neuen Therapiestrategien geforscht worden. Ein wichtiger Meilenstein stellt die Einführung von Immuncheckpoint-Inhibitoren und sog. „targeted therapies“ dar. Die Einführung von Ipilimumab 2011, einem Checkpoint-Inhibitor war revolutionierend. Weitere Checkpoint-Inhibitoren, wie die PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab folgten (Jäger, 2020). Checkpoint-Inhibitoren verhindern, dass Tumorzellen sich der Erkennung durch das Immunsystem entziehen können (sog. Immunevasion). Sie aktivieren die Tumorabwehr, indem sie inhibitorische Signalwege abschalten. Am Beispiel von Ipilimumab wird durch die Blockade von CTLA-4 die physiologische „Bremse“ der T-Zell-Aktivierung unterbunden (Ito et al., 2015). Einen kurativen Ansatz stellt stets die radikale Exzision des Tumors dar, um lokale Rezidive zu vermeiden, das Gesamtüberleben zu verbessern und die Mortalität zu reduzieren. Die ausreichende Exzision bis ins subkutane Fettgewebe sowie in Abhängigkeit zur Tumordicke einen entsprechenden Sicherheitsabstand zu wählen, gilt es zu beachten. Bei inoperablen Tumoren kann eine lokale Radiotherapie eingesetzt werden. Nach der gültigen S3-Leitlinie ist zur

Stadienzuordnung ab einer Tumordicke von 1,0 mm und ohne Hinweis auf lokale oder Fernmetastasen eine Sentinellymphknotenbiopsie durchzuführen (S3 – Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020). Ist eine lymphogene Metastasierung nachgewiesen, ohne Hinweis auf Fernmetastasen, soll eine therapeutische Lymphadenektomie durchgeführt werden. Bezüglich einer stadienabhängigen Therapie, kann im Stadium IIA und soll im Stadium IIB/C eine adjuvante Interferontherapie angeboten werden. Hochdosiertes Interferon alpha und Pegyliertes Interferon (Peginterferon α -2b) bieten sich an. Im Stadium III/IV stehen anti-PD1-Antikörper zur Verfügung, bei nachgewiesener BRAF-V600E- oder V600K-Mutation die sog. „targeted therapy“. Diese BRAF- und MEK-Inhibitoren greifen in den Ras/Raf/MEK/ERK-MAP-Kinase-Signalwege, eine Signaltransduktionskaskade mit großer Bedeutung für die Proliferation und Differenzierung, ein. Vemurafenib und Dabrafenib zeigten eine signifikante Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit und des mittleren progressionsfreien Überlebens (Zulueta La Rosa et al., 2016). Im Stadium IIIB/C und Stadium IV bietet sich ferner die Injektion von einem transgenen, onkolytischen Virus, Talimogene laherparepvec (T-VEC), in den Tumor an – insbesondere bei kutanen und subkutanen Metastasen (Garbe, 2006; S3 – Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020).

2.1.5 Tumormarker in der Prognose des Malignen Melanoms

Bei nachgewiesener Tumorlast kommen verschiedene Tumormarker zur Einschätzung der Prognose in Betracht. Durchgesetzt haben sich im wesentlichen S100, MIA und LDH. Das S100-Protein ist ein dimeres Protein, das in Nervenzellen, Melanozyten, Adipozyten und Chondrozyten produziert wird. Die starke Abhängigkeit der S100B-Serumkonzentration von der Tumorlast erklärt sich dadurch, dass es bei Zellzerfall von Melanozyten freigesetzt wird. Das S100B-Level korreliert, nachgewiesen mit einer Metaanalyse signifikant mit dem Überleben der Patienten und stellt einen unabhängigen prognostischen Faktor dar (Mocellin et al., 2008; S3 – Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020). Im fortgeschrittenen Stadium steht ein erhöhter S100B-Spiegel in Zusammenhang mit neu aufgetretenen Metastasen, Rezidiven und einem verkürzten Gesamtüberleben bzw. einer Prognoseverschlechterung (Weinstein et al., 2014). Die Bestimmung des S100B-Spiegels bietet sich in der Früherkennung eines Fortschreitens der Erkrankung bei klinisch tumorfreien Patienten und zur Einschätzung der Prognose bei Patienten mit nachgewiesener Metastasierung an (Garbe C, 2006;

S3 – Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020). Das MIA (melanoma inhibitory activity) ist ein Serum-Marker, der bei der Zell-Matrix-Interaktion, also der extrazellulären Verankerung von Melanomzellen, eine Rolle spielt. Die Ausprägung ist nicht nur bei Melanomzellen bestätigt, sondern z.B. auch bei Chondrosarkomen, Ovarial-, Pankreas- und Mammakarzinom. Die aktuelle S3-Leitlinie zu Malignem Melanom spricht aber aufgrund von mangelnder Evidenz keine Empfehlung zur Bestimmung der MIA-Konzentration aus. LDH, ein Enzym der Glykolyse, das unter hypoxischen Bedingungen Pyruvat zu Laktat umsetzt wird in vielen Tumoren upreguliert: u.a. in Leukämien, Lymphomen, dem Bronchialkarzinom, Prostatakarzinom oder Melanom (Garbe, 2006). Generell wird es freigesetzt, wenn es zu Zellschäden oder zum Zelltod kommt (Jäger, 2020). Von Otto Warburg 1927 bereits beschrieben, erzeugen Krebs-Zellen ihre Energie durch unkontrollierte Glykolyse mit einhergehend erhöhter Laktatproduktion, bekannt als “Warburg-Effekt”. Laktat scheint daher ein wesentliches Signalmolekül der Krebsentstehung darzustellen. Die Freisetzung wird von einer Azidose in der Tumormikroumgebung im pH-Bereich von 6,3 bis 6,9 begleitet. Laktat begünstigt das Vorschreiten des Tumors, die Angiogenese, Metastasierung und die immunsuppressive Tumorstimmung, was insgesamt zu einem schlechteren Outcome führt (San-Millán et al., 2016; Pérez-Tomás et al., 2020). Das derzeit gültige AJCC-Melanoma-TNM-Staging-System empfiehlt die Bestimmung des LDH-Serumspiegels bei lokoregionaler Metastasierung und bei Fernmetastasen. Im Stadium IV stellt es sogar einen hochsignifikanten und unabhängigen Prognoseparameter für das Überleben dar (Gershenwald et al., 2017).

2.2 Vitamin D

2.2.1 Photobiologie

Sonnenlichtexposition stellt die wichtigste Quelle für Vitamin D dar. Hierbei absorbiert 7-Dehydrocholesterol (Provitamin D₃) in der Haut Photonen im UVB-Bereich (UVB: 290–315 nm), wird photolysiert zu Prävitamin D₃ und dann zu Vitamin D₃ in der Lipiddoppelschicht der Plasmamembran isomerisiert (Chen et al., 2010). In der Haut produziertes oder durch Nahrung zugeführtes Vitamin D wird zur Leber transportiert und am C25 zu 25-hydroxy-Vitamin D - 25(OH)D - hydroxyliert. Die Serumkonzentration von 25(OH)D ist der gängige Indikator für

den Vitamin-D-Status (von Lilienfeld-Toal et al., 1979). 25(OH)D wird weiter in der Niere zu 1 α ,25-dihydroxyvitamin D - 1,25(OH)₂D - aktiviert. Eine wichtige Funktion von Vitamin D liegt darin, den Dünndarm anzuregen, Calcium und Phosphat vermehrt zurückzuführen. Darüberhinaus fördern Vitamin D und Parathormon die Differenzierung von Osteoklasten (aus Vorläuferzellen) im Knochenmark, was den Serumspiegel von Calcium erhöht. In Geweben, die Vitamin-D-Rezeptoren ausprägen, erfüllt Vitamin D weitere Funktionen: Anregung der Zelldifferenzierung und/oder Hemmung der Zellproliferation, Aufrechterhaltung einer adäquaten neuromuskulären, immunmodulatorischen und kardiovaskulären Funktion. Exzessive Sonnenlichtexposition führt nicht zu unbegrenztem Vitamin-D-Serumanstieg, da sowohl Prävitamin D₃ als auch Vitamin D₃ zu inaktiven Photoprodukten umgesetzt werden können - Lumisterol and Tachysterol sind diese inaktiven Metabolite, die dafür verantwortlich sind, dass keine Vitamin-D-Überdosis auftritt (Mostafa et al., 2015). In höheren Breiten (>35°N) findet im Winter nahezu keine Prävitamin D₃ Produktion mehr statt (Holick et al., 2007). Auch die Höhenlage, Hautpigmentierung, Benutzung von Sonnencreme, Kleidung und das Altern haben einen Effekt auf die kutane Prävitamin-D₃-Synthese (Chen et al., 2010).

2.2.2 Physiologie von Vitamin-D und seinem Rezeptor

Vitamin D₃, genauer der aktive Metabolit 1,25(OH)₂D, erfüllt die physiologischen Funktionen als Hormon über den nukleären Vitamin-D-Rezeptor, der als ligandenaktivierter Transkriptionsfaktor fungiert. Er wird in nahezu allen Geweben und Zelltypen exprimiert. Dazu zählen Immunzellen wie Monozyten und Makrophagen, dendritische Zellen, sowie B- und T-Lymphozyten und Zellen mit mesenchymalem Ursprung: Knochen-, Knorpel-, Muskel- und Fettzellen. Der Vitamin-D-Rezeptor (VDR) wird auch in den verschiedenen Zellen des Gehirns exprimiert, einschließlich Neuronen, Astrozyten und Mikrogliazellen und spielt eine Rolle bei der Regulation der Synapsenplastizität und des Gedächtnisses, der Regulation des Dopaminsystems und der motorischen Funktionen, der Neurotransmitterfreisetzung und der Entzündungsreaktionen (Kesby et al., 2011; Groves et al., 2014; Eyles et al., 2011). Krankheiten, die im Zusammenhang mit chronischer Entzündung stehen (Typ2-Diabetes, Krebs, Autoimmunerkrankungen), werden durch die genregulatorische Wirkung von Vitamin D beeinflusst (Wöbke et al., 2014). Der Einfluss von Vitamin D auf das Erkrankungsrisiko von Brustkrebs (Narvaez et al., 2014) oder auf die Progression des Prostatakarzinoms (Wang et al., 2014). Lungenkrebs und Darmkrebs, sei

beispielhaft erwähnt (Fedirko et al., 2012; Meng et al., 2019). An VDR-Agonisten als Krebstherapeutika wird intensiv geforscht, z.B. für Brustkrebs, Prostatakrebs und Leukämie. So zeigt z.B. das synthetische Vitamin-D-Analogon EB1089 eine antiproliferative Wirkung auf Brustkrebszellen und hemmt das Wachstum von Prostata-, Pankreas- und Darmkrebszellen (Wietrzyk et al., 2007; James et al., 1998).

Die klassischen Gewebe, die am Vitamin-D-Haushalt teilnehmen, sind der Magen-Darm-Trakt, die Knochen und die Niere. Der Transportmechanismus von Kalzium im Darm geschieht von der luminalen Seite sowohl transzellulär als auch parazellulär. Aktiv wird Calcium bei Konzentrationen zwischen 1 und 10 mM transzellulär transportiert (Liao, 2018). Der passive Transport erfolgt per Diffusion bei höheren Konzentrationen von 10–50 mM und geschieht vor allem auf parazellulärem Weg über tight junctions. 1,25(OH)₂D beeinflusst sowohl den aktiven als auch passiven Transport im Sinne eines gesteigerten Transports. Kalziumionen werden entlang eines elektrochemischen Gradienten durch den Bürstensaum der Enterozyten resorbiert. Für die aktive Calciumresorption ist eine Veränderung der Membranfluidität, eine 1,25(OH)₂D – induzierte Calciumkanäle und die 1,25(OH)₂D – induzierte Translokation von Calmodulin in dem Mikrovillibereich verantwortlich (Liao, 2018). Intrazellulär erfolgt die Verpackung von Calciumionen an Calbindin in Vesikel (Holick, 2013). Nach extrazellulär erfolgt der Transport gegen einen Konzentrationsgradienten unter Energieverbrauch. Bei Vitamin-D-Mangel kann das Kalzium im Mikrovillibereich akkumulieren und wird dann vermindert nach basolateral transportiert. Dieser Effekt ist vermutlich auf eine verminderte Expression von Kalziumtransportproteinen zurückzuführen, die für den Transport von Kalzium aus dem Darm in den Körper notwendig sind: Calbindin D9k und TRPV6 z.B. (Kong et al., 2016). Während der aktive Kalziumtransport sich vor allem im Duodenum abspielt, findet der Phosphattransport hingegen am stärksten im Jejunum statt. Der Phosphattransporter NaP2tb wird ferner durch 1,25(OH)₂D induziert (Liao et al., 2018).

Ernährungsbedingter Vitamin-D-Mangel, bestimmte Vitamin-D-Rezeptor-Mutationen, Pseudo-Vitamin-D-Mangel (trotz ausreichender Sonnenlichtexposition oder Vitamin-D-Zufuhr liegen niedrige Vitamin-D-Spiegel im Blut vor, z.B. durch Mutationen in Genen der Vitamin-D-Biosynthese) manifestieren sich gemeinsam im klinischen Zeichen der Osteomalazie (Ossifikationsstörung). Das spiegelt die zentrale Rolle von Vitamin D im Knochenauf- und abbau wider. Im Kindesalter entspricht die Osteomalazie dem klinischen Bild der Rachitis, einer Knochenmineralisationsstörung mit pathologischer Veränderung der Wachstumsfugen.

1,25(OH)₂D bindet an den VDR in Osteoblasten, was zur Aktivierung von Genen führt, die die Differenzierung von Osteoklasten steuern, was dazu beitragen kann, den Knochenabbau zu reduzieren und den Knochenstoffwechsel insgesamt zu verbessern (Christakos et al., 2016). Die Neusynthese von Knochensubstanz wiederum steht auch unter dem Einfluss von 1,25(OH)₂D, welches die Synthese von Knochenmatrixproteinen anregt: z.B. Osteocalcin, Osteopontin, Bone Sialoprotein und Kollagen Typ I (Posa et al., 2016).

Adäquate Vitamin-D-Serumspiegel scheinen auch wichtig zu sein, um eine gute Nierenfunktion aufrechtzuerhalten und die Progression einer Nierenerkrankung hinauszuzögern. Die Hydroxylierung von 25(OH)D zu Calcitriol findet in der Niere statt und ist ein wichtiger Schritt der Vitamin-D-Bioaktivierung. Calcitriol ist der wichtige Regulator für die VDR-Expression. Calcitriol bindet an den VDR und dirigiert die Translokation vom Zytosol zum Zellkern. Der VDR dimerisiert mit dem RXR (Retinoid-X-Rezeptor) zum VDR/RXR Komplex, welcher wiederum die Transkription von Vitamin-D-regulierten Genen steuert (Holick, 2013; Zappulo et al., 2022). Die Niere ist selbst auch Schlüsselorgan der Kalzium- und Phosphatreabsorption: Der Großteil des Kalziums aus dem Primärharn wird reabsorbiert unter der Regulation von PTH, dem Wachstumsfaktor FGF-23 sowie 1,25(OH)₂D (Holick, 2013).

2.2.3 Zusammenhang von Vitamin D und der Physiologie und Pathologie der Haut

Keratinocyten sind befähigt vollständig 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ aus 7-DHC zu synthetisieren - von der Produktion von 7-DHC, der Umwandlung zu 25(OH)D durch CYP27A bis zu 1,25(OH)₂D durch CYP27B1 (Trémezaygues et al., 2011). Die verschiedenen Komponenten des endokrinen Vitamin-D-Systems (VDR, die 25-Hydroxylase, 1α-Hydroxylase, 1,25(OH)₂D-24-Hydroxylase) sind auch bei kutanen Plattenepithelkarzinomen, Basalzellkarzinomen und malignen Melanomen charakterisiert worden (Reichrath, 2006). Sowohl Calcium als auch Vitamin D regulieren die Differenzierungsvorgänge in der Haut. 1,25(OH)₂D erhöht die Expression von Involukrin, Transglutaminase, Loricrin und Fillagrin, welche allesamt wichtige Proteine eines Teils der wasserabweisenden Hornschicht der Haut (sog. cornified envelope) sind (Bikle et al., 2012). Analog unterstützt Vitamin D die Kalzium-induzierte Differenzierung der Keratinocyten durch Genexpression. Vitamin D erhöht die intrazelluläre Kalziumkonzentration durch Induktion des Kalziumrezeptors und der Phospholipase C. VDR-

Knockout-Mäuse, also Mäuse bei denen der VDR ausgeschaltet wurde, weisen keinen funktionierenden Differenzierungsmechanismus mehr auf und zeigen weniger Involukrin, Lorikrin und einen Verlust ihrer Keratohyalin granula (Mostafa et al., 2015).

1,25(OH)₂D und der VDR regulieren außerdem die Produktion von Sphingolipiden (Glycosylceramiden), die wichtig für die Barrierefunktion der Haut, z.B. zum Schutz vor Pathogenen, sind (Oda et al., 2009). VDR- und CYP27B1-Knockout-Mäuse zeigen eine schlechtere Barrierefunktion und geringere Lipidkonzentrationen in den Keratinsomen auf. Vitamin D ist ferner wichtig für die Immunabwehr im Falle einer Verletzung: Toll-like-Rezeptoren (TLR2) und der Korezeptor CD14 werden induziert. Das triggert die Produktion von 1 α -Hydroxylase, was wiederum die Bildung des antimikrobiellen Cathelicidins anregt (Chung et al., 2020). Cathelicidin unterstützt die Wundheilung, reguliert die Entzündung, induziert die Angiogenese und fördert die Reepithelialisierung.

T- und B-Zellen exprimieren auch den VDR. Vitamin D kommt hier eine antiproliferative Rolle zu: Die Th-Proliferation und die Produktion von Zytokinen werden unterbunden. Regulatorische T-Zellen, immunsuppressive Zellen, die autoimmune Vorgänge regulieren, werden durch Vitamin D induziert (Fisher et al., 2019). Das zeigten Untersuchungen an Patienten nach Nierentransplantation oder mit Multipler Sklerose (Fisher et al., 2019; Ardalán et al., 2007). Auch auf B-Zellen hat Vitamin D einen Einfluss. Hier zeigt sich ein Inhibieren von Plasmazellen und der Differenzierung von Gedächtniszellen (Yamamoto et al., 2020).

Zahlreiche Pathologien der Haut scheinen einen Zusammenhang mit Vitamin D zu haben. Dazu zählen u.a. Hautkrebsformen, Psoriasis, atopische Dermatitis, Vitiligo, Morphea, Akne und Rosacea, Alopezie, Pemphigus vulgaris oder bullöses Pemphigoid (Mostafa et al., 2015; Trémezaygues et al., 2011). Auf den Zusammenhang zwischen Vitamin D und Hautkrebs soll im Folgenden eingegangen werden. Weitere o.g. Hautpathologien werden thematisch nicht abgehandelt.

Die Studienlage bezüglich des Zusammenhangs zwischen Vitamin D und Hautkrebs ist sehr heterogen. Es finden sich Studien, die ein erhöhtes Risiko bei höheren Serumspiegeln konstatieren. Andere stellen ein vermindertes Risiko oder gar keinen nachweisbaren Zusammenhang fest, so die Metaanalyse von Mahamat-Saleh et al., 2020. Vitamin D induziert einen Zellzyklusarrest, löst die Apoptose aus, hemmt die Angiogenese und verändert die Zelladhäsion (Mostafa et al., 2015; Tang et al., 2012). Vitamin D reguliert auch die Tumor-Mikroumgebung, die wiederum von großer Bedeutung für die Metastasierung des Karzinoms ist (Nemazannikova

et al., 2012). Wesentlich bei den Untersuchungen ist, dass Vitamin D bei verschiedenen Signalwegen der Karzinogenese eingreift, z.B. in den Hedgehog-Signalweg oder die Regulation von Enzymen der Nukleotidexzisionsreparatur.

Ein „Störfaktor“ im Verständnis für Vitamin-D, wenn man es so nennen kann, ist UVB-Strahlung: Die UVB-Strahlung ist für die kutane Vitamin-D-Produktion verantwortlich, gleichzeitig aber auch für die maligne Transformation von Hautzellen durch DNA-Schäden. Daher ist es von wissenschaftlich großem Interesse, wie eine Balance zwischen der Exposition gegenüber UVB-Strahlung aufgrund der Notwendigkeit der Vitamin-D-Produktion auf der einen Seite und der Vermeidung von UVB-induzierten DNA-Schäden auf der anderen Seite, zu erreichen ist (Mason & Reichrath, 2013).

Melanomzellen bilden den VDR aus. Sie sind somit zugänglich für die antiproliferativen Eigenschaften von Vitamin D – z.B. bei der Initiierung von DNA-Reparaturmechanismen: Vitamin D erhöht die Aktivität der Superoxid-Dismutase, die Expression der GADD45-mRNA und p53, wichtige Bestandteile zum Schutz vor DNA-Schäden (Piotrowska et al., 2016). Es zeigte sich, dass Vitamin-D-Metabolite in Melanomzellen die Proliferation hemmen und die Differenzierung anregen (Piotrowska et al., 2016). Die Tumordinvasion sowie Angiogenese wird unterdrückt über einen IL-8 regulierten Weg, über die Hemmung von endothelialer Zell-Proliferation und über eine Herunterregulierung von VEGF (Brożyna et al., 2020). Ein weiterer ligandenaktivierter Rezeptor (pro) reguliert die Gene, die für die Zellproliferation und Differenzierung eine wichtige Rolle spielen. Auch PPAR (und der VDR) heterodimerisiert mit dem RXR und induziert Anti-Tumor-Effekte. Es wird vermutet, dass die beiden Signalwege über den VDR und PPAR miteinander zusammenhängen (Matsuda & Kitagishi, 2013). Vitamin D ist von großer Bedeutung bei der UV-induzierten Karzinogenese von Hautkrebs. Der VDR reguliert über zahlreiche Polymorphismen die Krebsentstehung. Für manche davon wurde ein Zusammenhang zum Risiko, zur Progression und Prognose des Malignen Melanoms festgestellt. Metaanalytisch konnte dies bestätigt werden für die VDR-Polymorphismen FokI, BsmI und ApaI (Birke, 2019). Es liegen auch Untersuchungen für nichtmelanozytären Hautkrebs vor. Die Expression von VDR, CYP24A1 und CYP27B1 liegt sogar höher im Gewebe von Basalzell- und Plattenepithelkarzinomen als in nicht kanzerösen Geweben (Birke, 2019). Vitamin D unterdrückt einen wesentlichen Signalweg in Basalzellkarzinomen: Der Hedgehog-Signalweg mit dem Zielgen Gli1 wird unterdrückt. Dieser „Anti-Hedgehog-Effekt“ ist unabhängig vom VDR, da sich der Effekt selbst durch VDR-Knockdown nicht ausschalten ließ. Daraus lässt sich

ableiten, dass auch topisches Vitamin D in der Therapie von BCC und SCC von Interesse wäre (Tang et al., 2012). Ebenso zeigte sich, dass ein fehlender VDR in Kombination mit intensiver und langer UVB-Exposition prädisponiert für das Plattenepithelkarzinom (Bikle, 2011). Eine weitere Beobachtung, die Fragen aufwirft in den beiden Kausalketten: UVB -> Photosynthese von Vitamin D -> antikanzerogene Wirkung und UVB -> UVB-induzierte Inflammation und Karzinogenese.

2.2.4 Einflussfaktoren auf den Vitamin-D-Serumspiegel

Viele Einflussfaktoren auf den Vitamin-D-Serumspiegel sind bekannt: Die Sonnenexposition aufgrund unterschiedlicher Breitengrade, Jahres- und Tageszeiten, die atmosphärische Zusammensetzung, die Bekleidung, die Nutzung von Sonnencreme, der Hautton, das Alter, das Gewicht sowie chronische Erkrankungen sind nennenswerte Einflussfaktoren (Tsiaras & Weinstock, 2011). Die für die kutane Vitamin-D-Synthese verantwortliche Strahlung ist als UVB-Strahlung mit den Wellenlängen von 280 bis 320 nm im elektromagnetischen Spektrum definiert. Die auf die Erdoberfläche treffende Strahlung unterliegt einigen Einflüssen: Ozon in der Stratosphäre absorbiert alle Wellenlängen <280 nm (Tsiaras & Weinstock, 2011). Ein Absinken des atmosphärischen O₃ würde somit mit einem Anstieg an Vitamin-D-effektiver UVB-Strahlung einhergehen. Der SZA (solar zenith angle) – also der Winkel zwischen den Sonnenstrahlen und der Vertikalen – spielt ebenfalls eine Rolle. Tages-, Jahreszeit und Breitengrad bilden den spezifischen SZA an einem Ort zu einer bestimmten Zeit (Webb & Engelsen, 2008). Oberhalb von 35°N ist keine alljährlich ausreichende Vitamin-D-Synthese gewährleistet (Tsiaras & Weinstock, 2011). Die individuelle UV-Exposition variiert jedoch zu jeder Zeit mit den atmosphärischen Bedingungen und der Veränderung der Körperlage.

Die Bekleidung und verschiedene Textilarten nehmen Einfluss auf den Vitamin-D-Spiegel dahingehend, dass dieser abhängig von der Menge der auf die Hautoberfläche treffenden UVB-Strahlung ist. Der Einfluss von Sonnencreme lässt sich dadurch begründen, dass die UV-Strahlung durch die Agentien der Sonnencreme absorbiert, reflektiert oder gestreut wird (Tsiaras & Weinstock, 2011). Melanin absorbiert als hauteigener Sonnenschutz elektromagnetische Strahlung und kompetitiert dadurch mit 7-DHC um die UVB-Photonen. Daher benötigen dunkelhäutigere Menschen (mit einem generell höheren Melaniningehalt) eine längere Exposition gegenüber UV-Strahlung zum Zweck der Vitamin-D-Produktion als Hellhäutige (mit einem

generell niedrigeren Melaniningehalt) (Clemens et al., 1982). Mit steigendem Alter nimmt der Vitamin-D-Serumspiegel ebenso ab (MacLaughlin & Holick, 1985; Zittermann et al., 2009). Die Temperatur an der Hautoberfläche scheint auch einen Einfluss auf die Vitamin-D-Produktion zu haben mit der Tendenz zu höherer Produktion bei höheren Temperaturen ((Tsiaras & Weinstock, 2011; Holick et al., 1995).

Malabsorptionsstörungen, die die intestinale Aufnahme von Fett betreffen, beeinflussen die Bioverfügbarkeit von Vitamin D – das zeigte sich in Studien bei Patienten mit Zöliakie, Gallengangsobstruktion und chronischer Pankreatitis. Morbus Crohn, Zystische Fibrose oder Leberinsuffizienz führen auch zu einer erschwerten Vitamin-D-Aufnahme (Tsiaras & Weinstock, 2011). Übergewicht scheint auch einen Einfluss auf den Vitamin-D-Serumspiegel zu haben. Das Gewicht zeigt einen inversen Zusammenhang mit der Bioverfügbarkeit von über die Nahrung aufgenommenem und in der Haut produziertem Vitamin D (Wortsman, 2000; Bell et al., 1985). Das Enzym 1α -Hydroxylase ist für die Entstehung von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ innerhalb des proximalen Nierentubulus verantwortlich. Pathologische Veränderungen der Niere wirken sich somit auf den Vitamin-D-Haushalt aus. Eine fallende GFR steht mit einem Absinken des Vitamin-D-Spiegels in Verbindung bis hin zum fehlenden Nachweis von Vitamin D im Serum bei terminaler Niereninsuffizienz. Eine eingeschränkte Nierenfunktion aufgrund einer chronischen Nierenkrankheit führt zur Retention von Phosphat, welches ein Inhibitor der renalen 1α -Hydroxylase ist. Niedrige Level von $25(\text{OH})\text{D}$ können auch auftreten durch direkten Verlust von Vitamin-DBP-gebundenem- $25(\text{OH})\text{D}$ im Urin (Tsiaras & Weinstock, 2011).

2.2.5 Prävalenz des Vitamin-D-Mangels

Aufgrund der Vielfalt der Einflussfaktoren auf den Vitamin-D-Serumspiegel, kann man hinterfragen, ob sich ein genauer Referenzbereich, der allgemein und ganzjährig gelten sollte, überhaupt festlegen lässt. Die Vitamin-D-Versorgung eines jeden Individuums wird durch den $25(\text{OH})\text{D}$ -Spiegel gut reflektiert. Als Suffizienz wird derzeit ein Level von $>30 \text{ ng/ml}$ angesehen, $20\text{-}29 \text{ ng/ml}$ als Insuffizienz, $\leq 20 \text{ ng/ml}$ als Vitamin-D-Mangel (-Defizienz) (Holick, 2007; Chapuy et al., 1997; Malabanan et al., 1998; Thomas et al., 1998; Heaney et al., 2003; Holick et al., 2005; Bischoff-Ferrari et al., 2006; Holick, 2006; Bischoff-Ferrari, 2007; Holick et al., 2011). In dieser Arbeit werden o.g. Grenzwerte herangezogen im Einklang mit den Richtlinien der internationalen Organisation „Endocrine Society“ (Holick et al., 2011), obwohl man

bedenken sollte, dass kein allgemeiner Konsensus zur Einteilung der Vitamin-D-Serumspiegel herrscht. Verschiedene Organisationen vertreten leicht abweichende Definitionen der Grenzwerte (Vitamin D Deficiency. Link: <http://pro.aace.com/disease-state-resources/bone-and-parathyroid/slide-library/vitamin-d-deficiency>). Mehrere Untersuchungen zeigen, dass eine hohe Prozentzahl an Deutschen einen defizienten Vitamin-D-Status aufweisen. Die „German National Health Interview and Examination Survey 1998 (GNHIES98)“, die 7124 Männer und Frauen im Alter von 18-79 Jahren im Zeitraum von 1997 bis 1999 untersuchte, zeigte, dass mehr als 50% der deutschen Erwachsenen Werte <20 ng/ml aufweisen (Hintzpeter et al., 2008). Die „German National Health Interview and Examination Survey for Children and adolescents (KiGGS)“ zeigte anhand von 10015 Kindern und Heranwachsenden Werte <20 ng/ml bei mehr als 60% der Kinder (Hintzpeter et al., 2008). Die DEVID-Studie (Querschnittsstudie zur Abschätzung des Vitamin D Status) zeigte bei 1343 Erwachsenen einen Mittelwert von 16,4 ng/ml ($\pm 8,8$ ng/ml) mit fallender Tendenz bei höherem Alter. Abhängig vom Alter zeigten sich bei 72 bis 85% Werte <20 ng/ml (Zittermann et al., 2009).

Über den Vitamin-D-Mangel global betrachtet liegen Untersuchungen vor, die bei 24% der US-Amerikaner, 37% der Kanadier und 40% der Europäer einen Wert von <20 ng/ml konstatieren (Cashman, 2020). Eine gepoolte Analyse aus dem Jahr 2023 mit 308 inkludierten Studien und insgesamt 7,9 Mio. Teilnehmern zeigte eine Prävalenz von 47,9 % (95%-KI: 44,9-50,9) für Werte <20 ng/ml global an (Cui et al., 2023). Die Prävalenz verzeichnet ein leichtes Absinken beim Vergleich der Jahre 2000-2010 vs. 2011-2022 (48,7 % und 46,9 %). Unterschiede ließen sich beim Vergleich von afrikanischen Ländern (19%, KI: 8-32%), Ländern des östlichen Mittelmeerraums (72%, KI: 65-78%), europäischen Ländern (53%, KI: 49-57%), Ländern in Amerika (30%, KI: 26-34%), Ländern in Süd-Ost-Asien (57%, KI: 46-67%) und Ländern des Westpazifikraums (44%, KI: 38-50%) in den Prävalenzen für Werte <20 ng/ml feststellen. Somit verzeichneten afrikanische Länder die niedrigste und Länder des östlichen Mittelmeerraums (v.a. zwischen 20-40°N) die höchste Prävalenz. Die Unterschiede lassen sich u.a. durch eine entsprechende Altersstruktur mit niedrigeren Spiegeln im Kindes- und hohen Erwachsenenalter, die geografische Lage, den sozioökonomischen Status und die verschiedenen Ethnien in verschiedenen Regionen begründen (Cui et al., 2023).

2.2.6 Vitamin-D-Forschung: Vom Ursprung zur heutigen Erkenntnis im Zusammenhang mit Krebsleiden

Der polnische Arzt Sniadecki fand 1822 heraus, dass Bauernkinder viel seltener an Rachitis erkrankten als Kinder im städtischen Warschau. Er führte dies auf eine erhöhte Sonnenexposition der Kinder in ländlichen Regionen zurück (Mohr, 2009). 1890 beobachtete der englische Missionar Theodore Palm bei seinen Reisen, dass Kinder, die in äquatornahen Ländern leben, nicht an Rachitis erkrankten. McCollum, ein Chemiker der Universität von Wisconsin, enthüllte Anfang des 20. Jhd. die wichtigste Komponente des einzigen bis dato zur Verfügung stehenden Rachitis-Mittels Lebertran: Vitamin D (Mohr, 2009; Simoni et al., 2003). Rachitis konnte bis 1937 einerseits durch Lebertran und andererseits durch UV-Lichtexposition therapiert werden. Windaus et al. isolierten 7-DHC als Vorläufer von Vitamin D. Für diese bahnbrechende Entdeckung, dass Vitamin D durch UV-Strahlung aus 7-DHC als Vorläufer synthetisiert werden kann, erhielt Windaus 1928 den Nobelpreis (Mohr, 2009). Die Brücke von Vitamin D zu Karzinomen wurde durch eine interessante Beobachtung von Peller bei Personal der US Navy geschlagen: Marinepersonal, das an einem Hautkrebs bereits erkrankt ist, hat ein signifikant niedrigeres Risiko weitere Krebserkrankungen zu erleiden als nicht an Hautkrebs Erkrankte (Reichrath, 2020). Es ergibt sich offensichtlich ein „protektiver“ Effekt von Hautkrebs auf andere Krebsarten. Auch Apperly konnte nachweisen, dass sich niedrigere Mortalitätsraten für „innere Krebsleiden“ in sonnigeren Regionen der USA finden lassen (Mohr, 2009). Anhand der Mortalitätsraten von Kolonkarzinomen in den USA konnte die Abhängigkeit des Krebsleidens vom Breitengrad durch Garland bestätigt werden. Die variierende UVB-Exposition und die dadurch bedingten unterschiedlichen Vitamin-D-Serumspiegel wurden für das breitengradabhängige Aufkommen von Kolonkarzinomen verantwortlich gemacht (Mohr, 2009). In einer weiteren Untersuchung konnten Garland et al. nachweisen, dass Männer, die 150 IU pro Tag an Vitamin D konsumierten, ein um die Hälfte reduziertes Erkrankungsrisiko für Kolorektalkarzinome aufweisen (Mohr, 2009). Eine mit 60000 Frauen angelegte Studie der Frauengesundheitsinitiative zeigte für den Vitamin-D-Zweig beim Vergleich der Kategorien niedrigste vs. höchste Vitamin-D-Aufnahme eine OR von 2.53 ($p < 0.05$) für das Kolon-Ca (Wactawski-Wende et al., 2006). Mittlerweile wurde die Beteiligung von Sonnenlicht (in Form von UVB-Strahlung) an verschiedenen Malignomen für 16 Krebsarten bestätigt (Grant, 2009). Seit den 80er Jahren wurde sowohl der VDR, als auch die 1α -Hydroxylase in gesunden und neoplastischen Geweben nachgewiesen: Für Karzinomgewebe der Haut, der Prostata, des Kolon und der Brust konnte dies

mehrfach bestätigt werden (Nürnberg, 2008). Diese Entdeckungen stellen einen Meilenstein dar, da Vitamin D somit im Tumorgewebe regulierende Funktionen zu erfüllen scheint. Forschungsbereiche für das Vitamin D sind die Regulation der Zellproliferation und Apoptose, des Zellzyklus, des IGF- und TGF- β -Signalwegs und vieles mehr geworden. Dass Vitamin D bei weiteren molekularen Vorgängen beteiligt ist, die eine antikanzerogene Wirkung unterstützen, zeigten Untersuchungen der Autophagie, der DNA-Reparaturmechanismen, der antioxidativen Wirkung und des Prostaglandinhaushaltes (Garland et al., 2006). William Grant griff 2008 die UVB-Vitamin-D-Krebshypothese von Cedric und Frank Garland, die einen umgekehrten Zusammenhang zwischen Sonnenexposition und dem Vitamin-D-Serumspiegel und der Krebsentstehung und Mortalität feststellten, wieder auf. William Grant prüfte den kausalen Zusammenhang von Vitamin D, solarer UVB-Strahlung und der Reduktion des Krebsrisikos und Verbesserung des Überlebens anhand der Kausalitätskriterien von Hill (sog. Hill's Criteria, ursprünglich erstellt von Robert Koch) für 16 Krebsarten und konnte tatsächlich einen kausalen Zusammenhang für 13 Krebsarten feststellen (Grant, 2009). Ronald Brown argumentiert 2019 entgegen der UVB-Vitamin-D-Krebshypothese und macht Phosphat zum Hauptakteur: Dysreguliertes Serum-Phosphat triggert endokrin das Absinken des Vitamin-D-Spiegels, was die Tumorentstehung vorantreibt. Brown propagiert die Vitamin-D-Hyperphosphatämie-Krebs-Hypothese, bei der Hyperphosphatämie den Schlüssel zwischen Tumorentstehung und gesenkten Spiegeln von bioaktivem Vitamin D darstellt (Brown, 2019.) Grant verteidigt seine UVB-Vitamin-D-Krebshypothese weiterhin jedoch fest überzeugt und führte eine Modellierungsstudie durch, bei der er anhand von 11 Fall-Kontroll-Studien und zwei RCTs darlegte, dass die UVB-Exposition und die Vitamin-D-Serum-Konzentration invers mit dem Krebsrisiko zusammenhängen. Grant betont, dass es nicht um die kurzfristige Vitamin-D-Aufnahme an sich ginge, sondern vielmehr um den Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D-Spiegel und dem Krebsrisiko. Daher sollten klinische Studien zu Vitamin D auf dem Ausgangswert des 25(OH)D-Serumspiegels (Baseline-Vitamin D) basieren, um die Teilnehmer mit niedrigeren Konzentrationen zu erfassen, und dann die erreichten 25(OH)D-Spiegel gemessen werden, um realitätsnähere Vergleiche mit den Ergebnissen von anderen Beobachtungsstudien ziehen zu können (Grant, 2017).

2.2.7 Bisherige Metaanalysen, systematische Übersichtsarbeiten und Umbrella Reviews

Zum jetzigen Zeitpunkt (Frühjahr 2023) finden sich 7 Arbeiten, die den Zusammenhang zwischen Vitamin D und Malignem Melanom untersuchen.

Gandini et al. schlossen in ihrer Metaanalyse 4 Studien ein mit insgesamt 2000 Fällen für die Assoziation der beiden Vit-D-Rezeptor-Polymorphismen FokI und BsmI mit dem Hautkrebsrisiko und 6 Studien mit insgesamt 4805 Fällen für die Assoziation der Vitamin-D-Aufnahme mit dem Hautkrebsrisiko. Die Vitamin-D-Aufnahme bezog sich auf die Aufnahme durch Nahrung und/oder Supplementierung. Ein protektiver Effekt der Vitamin-D-Aufnahme ließ sich in Bezug zum Malignen Melanom finden: RR 0,63 (95%-KI: 0,42–0,94) für die Kategorien hohe vs. niedrige Aufnahme. Auch dosisabhängig (pro 100 IU-Anstieg) zeigte sich ein protektiver Effekt: 0,92 (0,55, 1,54). *Gandini et al.* führten an, dass der Einfluss des Serum-Vitamin-D-Spiegels auf das Maligne Melanom nicht überprüft werden konnte, da keine passenden Studien zu diesem Zeitpunkt vorhanden waren (*Gandini et al.*, 2009). Daher wird an dieser Stelle nicht weiter auf jene Metaanalyse eingegangen.

Caini et al. untersuchten anhand von 20 Studien den Zusammenhang von Vitamin-D-Serumspiegel und Aufnahme durch Nahrung und Supplementierung auf das Risiko sowie Prognose von weißem und schwarzem Hautkrebs. Es konnten 5 Studien für den Zusammenhang Vitamin-D-Serumspiegel und Melanomrisiko, und 4 Studien für den Zusammenhang Vitamin-D-Serumspiegel und Tumordicke des Melanoms eingeschlossen werden. Es ergab sich ein nicht-signifikant erhöhtes Melanomrisiko von 1,46 (95%-KI: 0,6–3,53) für den Vergleich der höchsten vs. niedrigsten Kategorie an Vitamin-D-Spiegel. Dass die Kategorien der Vitamin-D-Spiegel der einzelnen Studien – die ja als Grundlage zur Berechnung des gepoolten RR herangezogen wurden - und die Grenzwerte für Vitamin-D-Mangel nicht einheitlich waren, wurde nicht beachtet. Außerdem wurden adjustierte und nicht-adjustierte gemischt und zusammen in den Gesamteffektschätzer integriert. Hinsichtlich der Breslow-Dicke wurden vier Studien erwähnt, die alle einen inversen Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Spiegel und Melanomdicke feststellten. Ein gepoolter Risikoschätzer wurde hier jedoch nicht ermittelt. Dass auch diese Studien unterschiedliche Kategorien der Breslow-Dicke, unterschiedliche Kategorien der Vitamin-D-Serumspiegel sowie unterschiedliche Grenzwerte für Vitamin-D-Mangel verwendeten, wurde weiterhin nicht beachtet (*Caini et al.*, 2014).

Song et al. untersuchten in ihrer Metaanalyse anhand von 6 Studien mit 12297 Fällen den Zusammenhang von Vitamin-D-Serumspiegel und Melanomrisiko. Sie konnten nachweisen, dass

der Vitamin-D-Spiegel für den Vergleich der höchsten vs. niedrigsten Vitamin-D-Kategorie das Risiko, an Malignem Melanom zu erkranken, nicht-signifikant erhöht (RR=1,12 (95% CI 0,53-2,35)). Weitere 4 Studien ergaben einen inversen Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Serumspiegel und Breslow-Dicke. Bei 3 von 4 eingeschlossenen Studien war dieser Zusammenhang signifikant. In dieser Metaanalyse wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt. Die Ermittlung der Publikationsverzerrung mittels Funnel Plot und die Ermittlung der Studienqualität mithilfe der Newcastle-Ottawa-Skala wurde nur auf die 6 Studien bezüglich des Melanomrisikos angewendet, nicht aber in Bezug zur Breslow-Dicke als Prognosefaktor. Dass die inkludierten Studien unterschiedliche Kategorien der Vitamin-D-Serumspiegel sowie Grenzwerte für Vitamin-D-Mangel verwendeten, wurde ferner nicht beachtet (Song et al., 2022).

Tsai et al. verglichen in ihrer Metaanalyse die mittleren Vitamin-D-Serumspiegel anhand von 9 Studien: Die standardisierte Mittelwertdifferenz lag bei -0,185 (95%-KI: -0,533; 0,162) und war damit nicht signifikant für den Vergleich von Melanompatienten gegenüber den Kontrollgruppen. Jedoch war die Prävalenz des Vitamin-D-Mangels signifikant erhöht bei Melanompatienten (OR: 2,115; 95%-KI: 1,151–3,885) bezüglich 5 inkludierten Studien. Das Melanomrisiko unterschied sich nicht signifikant zwischen Patienten und der Kontrollgruppe für den Vergleich der Kategorien hoher vs. niedriger Vitamin-D-Spiegel in 7 Studien (OR: 0,796, 95%-KI: 0,308–2,059; P=0,639). Bezüglich der Prognose des malignen Melanoms konnte sich für den Vergleich der Breslow-Dicken ≤ 1 mm vs. > 1 mm in 8 Studien zeigen, dass die Vitamin-D-Spiegel signifikant höher bei Patienten mit Tumoren geringerer Dicke waren: Vergleich ≤ 1 vs. > 1 mm: SMD: 0,243; 95%-KI: 0,160–0,32. Die Studienqualität wurde nach der Newcastle-Ottawa-Skala beurteilt. Es wurde nicht zwischen adjustierten und nicht adjustierten Ergebnissen unterschieden. Es erfolgte keine Subgruppen- und Metaregressionsanalyse (Tsai et al., 2020).

Buttigliero et al. schließen in ihrer systematischen Übersichtsarbeit zum Thema Vitamin-D-Status in Krebspatienten eine Studie bezogen auf Malignes Melanom ein. Da die systematische Übersichtsarbeit jedoch generell verschiedene Krebsarten behandelt, werden die Ergebnisse jener Übersichtsarbeit an dieser Stelle nicht weiter zusammengefasst (Buttigliero et al., 2011).

Belbasis et al. untersuchten in einer Umbrella Review – eine Übersichtsarbeit in der Medizin mit besonders hoher Evidenzstufe (Fusar-Poli & Radua, 2018) – nichtgenetische Risikofaktoren für Hautkrebs. Bezüglich Malignem Melanom wurde als Risikofaktor der Vitamin-D-

Spiegel anhand einer Metaanalyse (Caini et al., 2014) betrachtet (Belbasis et al., 2016). Diese Metaanalyse ist in diesem Abschnitt bereits erwähnt.

Mahamat-Saleh et al. untersuchten in ihrer Metaanalyse den Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status und Vitamin-D-Aufnahme (über die Nahrung und/oder Supplementierung) und dem Hautkrebsrisiko. Anhand von 6 Studien mit insgesamt 1644 Fällen und 241893 Studienteilnehmern ergab sich ein positiver Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Serumspiegel und Melanomrisiko (SRR für einen 30 nmol/L Serumanstieg = 1.42; 95% CI = 1.17–1.72). Der positive Zusammenhang erwies sich auch für den Vergleich von hohen vs. niedrigen Vitamin-D-Serumspiegeln bei 960 Fällen in 5 inkludierten Studien (SRR = 1.60; 95% CI = 1.18–2.17). Dass hier bei den einzelnen Studien unterschiedliche Werte für die Kategorien hohe bzw. niedrige Vitamin-D-Serumspiegel, aus denen dann der gepoolte Risikoschätzer berechnet wurde, herangezogen wurden sowie unterschiedliche Definitionen für Vitamin-D-Mangel gewählt wurden, wurde nicht beachtet. Sie führten eine Subgruppenanalyse durch, die den positiven Zusammenhang bestätigte. Das Biasrisiko wurde mit dem ROBINS-I Tool ausgewertet (Mahamat-Saleh et al., 2020).

2.3 Zielsetzung und Fragestellung dieser Arbeit

Das Melanom präsentiert sich als maligne Tumorerkrankung mit hoher Tendenz zur Metastasierung, hohen Mortalitätsraten und trotz zahlreicher moderner Therapieinnovationen frustrierenden Überlebensraten. Die UV-Strahlung stellt einerseits einen wesentlichen Risikofaktor für die Entstehung von Hautkrebs dar, andererseits ist sie aber die Quelle des körpereigenen Vitamin D, welchem protektive Effekte – nicht nur bezüglich des schwarzen Hautkrebses, sondern auch anderen Malignomen – zugesprochen werden. Die antikanzerogene, antineoplastische und immunmodulatorische Wirkung – einhergehend mit einer Förderung der Zelldifferenzierung, Hemmung der Angiogenese und Invasion von Melanomzellen - wurde mehrfach bestätigt (Piotrowska et al., 2016; Slominski et al., 2017; Colston et al., 1981). Das Zusammenspiel wird verdeutlicht mit der „UVB-Vitamin-D-Krebshypothese“ von Cedric und Frank Garland, die einen umgekehrten Zusammenhang zwischen Sonnenexposition und dem Vitamin-D-Serumspiegel und der Krebsentstehung und Mortalität feststellten. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es nun, durch eine Metaanalyse eine neue Perspektive aufzuzeigen, den möglichen Einfluss

des Vitamin D auf das Entstehungsrisiko und die Prognose des Malignen Melanoms (anhand der Kriterien: Tumordicke, Mitoserate, Ulzerationsstatus und Tumorstadium) zu untersuchen. Die Thematik stellt nicht nur einen faszinierenden Forschungsbereich dar, sondern das Entstehungsrisiko und die Prognose dieser Krebserkrankung im Zusammenhang mit dem Vitamin-D-Serumspiegel oder dem Vitamin-D-Status zu verstehen, kommt besonders dem Verständnis der Leidenden und dem Erkenntnisgewinn der behandelnden Ärzte zugute. Diese Arbeit behandelt einen noch nicht metaanalytisch untersuchten Bereich in der Hautkrebs- und Vitamin-D-Forschung. Im Rahmen einer Metaanalyse und systematischen Übersichtsarbeit wird folgende Fragestellung durch Literaturrecherche (zum Zeitpunkt Frühjahr 2023) unter Betrachtung der publizierten Studien behandelt:

Einfluss von Vitamin D auf Entstehungsrisiko des MM:

1. Besteht ein Unterschied zwischen den mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerten bei Patienten mit Malignem Melanom im Vergleich zu gesunden Kontrollen?
2. Besteht eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit / ein erhöhtes Risiko für das Maligne Melanom bei Patienten mit Vitamin-D-Mangel?

Einfluss von Vitamin D auf die Prognose des MM:

1. Besteht ein Unterschied zwischen den mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerten bei Melanompatienten mit unterschiedlichen Tumordicken?
Kommen bei Patienten mit Vitamin-D-Mangel häufiger dickere Tumore vor?
2. Besteht ein Unterschied zwischen den mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerten bei Melanompatienten mit ulzerierten vs. nicht ulzerierten Tumoren?
3. Besteht ein Unterschied zwischen den mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerten bei Melanompatienten mit Mitoserate < 1 pro mm^2 vs. ≥ 1 pro mm^2 ?
Kommt bei Patienten mit Vitamin-D-Mangel häufiger eine erhöhte mitotische Aktivität vor?
4. Besteht ein Unterschied zwischen den mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerten bei Melanompatienten mit niedrigerem vs. höherem Tumorstadium?
Weisen Patienten mit Vitamin-D-Mangel häufiger ein höheres Tumorstadium auf?

Die Fragen zum Melanomrisiko wurden in einigen Studien bereits (zum Teil) beleuchtet, jedoch mit methodisch fragwürdigem Vorgehen oder häufig widersprüchlichen Ergebnissen (Gandini et al., 2009; Caini et al., 2014; Song et al., 2022; Tsai et al., 2020; Buttigliero et al., 2011; Belbasis et al., 2016). Daher ist es wichtig, anhand der aktuell verfügbaren Arbeiten einen Gesamtschätzer zu bilden, um ein eindeutig und klinisch relevantes Ergebnis zu erhalten. Mit hoher Transparenz soll die Suche, die statistische Auswertung und Interpretation der Ergebnisse dargestellt werden.

3 Material und Methoden

Diese Metaanalyse wurde unter Berücksichtigung der Prisma-Richtlinien (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) durchgeführt, um eine transparente und umfassende Zusammenstellung der vorliegenden Studien zu gewährleisten. Dadurch wurde sichergestellt, dass alle relevanten Aspekte wie die Auswahl und Bewertung der Studien, die Datenextraktion, die statistische Analyse und die Bewertung des Verzerrungsrisikos leitliniengerecht durchgeführt und ausführlich dokumentiert wurden (Higgins et al., 2019).

3.1 Suchstrategie und Auswahlkriterien

Die systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Medline (via PubMed) und ISI (Web of Science) wurde mit dem Stichtag 31.12.2022 beendet. Anhand der folgenden englischen Suchbegriffe und Schlagwörter oder der Kombination aus ebendiesen (sogenannte MeSH-Terms) wurden die Datenbanken durchsucht: „Vitamin D“, „Vitamin D3“, „25(OH)D3“, „25-Hydroxyvitamin D“, „25-Hydroxycholecalciferol“, „Vitamin D serum level“, „malignant melanoma“, „skin cancer“, „melanoma skin cancer“, „melanoma prognosis“, „melanoma mitotic rate“, „melanoma risk“, „skin cancer risk“, „Breslow thickness“, „Breslow’s depth“, „tumor thickness“, „melanoma tumor thickness“, „melanoma stage“, „melanoma tumor stage“, „melanoma ulceration“. Die Auswahl der Studien wurde nach dem Studientyp (Beobachtungsstudien), der Sprache (deutsch, englisch), dem Publikationszeitpunkt (bis zum Stichtag 31.12.2022) und dem Inhalt (siehe 2.3: Zielsetzung und Fragestellung dieser Arbeit) getroffen.

Titel und Abstract aller in der Primärsuche gefundenen Studien wurden auf ihre mögliche Relevanz untersucht. Bei etwaigen Nachfragen wurde Rücksprache mit Professor Dr. med. Jörg Reichrath gehalten. Erschien die Studie für die Metaanalyse geeignet, wurde der Volltext gelesen.

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden für die Analyse festgelegt:

Einschlusskriterien:

1. Publikationssprachen: Deutsch oder Englisch,
2. Studiendesign: randomisierte kontrollierte Studien, Kohorten-Studien, Fall-Kontroll-Studien,
3. Untersuchungsgegenstand: der Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Status / Vitamin-D-Mangel / Vitamin-D-Serumspiegel und dem Entstehungsrisiko und der Prognose des malignen Melanoms
4. Definition des Vitamin-D-Mangels: Vitamin-D-Mangel definiert als ≤ 20 ng/ml
5. Angabe eines Effektmaßes: Odds-Verhältnis (Odds Ratio), das Relative Risiko (Relative Risk), das Hazard-Verhältnis (Hazard Ratio), die Standardisierte Mittelwertdifferenz oder Angabe eines zentralen Lageparameters mit Streuungsmaß für den Vitamin-D-Wert; falls notwendig, wurde das angegebene Effektmaß, in das in dieser Metaanalyse benötigte umgerechnet oder aus den Rohdaten der Studie wurde das Effektmaß berechnet.

Ausschlusskriterien:

1. Publikationen in einer anderen Sprache als Deutsch und Englisch
2. Fallberichte
3. Übersichtsartikel
4. Studien an Tieren

Wir bevorzugten prospektive und retrospektive Kohorten- und Fall-Kontroll-Beobachtungsstudien. Studien ohne indentifizierbare Kontrollgruppe wurden ausgeschlossen. Studien ohne präzise Vitamin-D-Mangel-Definition bei < 20 ng/ml wurden nicht ausgewertet sowie auch Studien mit willkürlich festgelegten Vitamin-D-Wert-Abständen. Die Erhebung der Daten zu den Prognosefaktoren (Mitoserate, Tumorstadium, Ulzerationsstatus und vertikale Tumordicke) musste präzise und transparent angegeben sein.

3.2 Datenextraktion

Die geeigneten Studien wurden in mehreren Excel-Tabellen zusammengefügt mit Angabe von folgenden Daten: Autor der Studie, Publikationsjahr, Studientyp, Herkunftsland, DOI-Nummer und Journal, Anzahl der Fälle und Kontrollen (bei Fall-Kontroll-Studien), Anzahl der Studienteilnehmer in der Expositions- oder Vergleichsgruppe (bei Kohortenstudie), 25(OH)D3-Baselinewert in den jeweiligen Gruppen (Lageparameter: „mean/median Vitamin D level“) zum Zeitpunkt der Diagnose oder innerhalb eines Zeitraums von maximal 12 Monaten nach Diagnose, das 95% Konfidenzintervall mit oberer und unterer Grenze (95% KI), die Standardabweichung (wenn angegeben oder aus Range und Interquartilsabstand berechnet), angegebenes Effektmaß bzw. Risikoschätzer: Odds-Verhältnis (Odds Ratio), das Relative Risiko (auch Risk Ratio / Relative Risk genannt), das Hazard-Verhältnis (Hazard Ratio), mögliche Adjustierung gegenüber Störfaktoren, Gesamtstichprobengröße (total sample size = N). Beim Fehlen von Daten wurde Kontakt zu den Autoren der jeweiligen Studie aufgenommen und um Übermittlung der nötigen Informationen gebeten. Für die Analysen zum Risiko des Melanoms und der Prognose wurden nur Studien ausgewertet, die Vitamin-D-Mangel mit <20 ng/ml definierten. Die Vergleichbarkeit der Studien wäre bei anderen Grenzwerten nicht gegeben, dadurch fielen jedoch zahlreiche Studien nach dem Lesen des Abstracts weg. Ferner wurden für die Analyse des Melanomrisikos nur Studien ausgewählt, die die Vitamin-D-Werte bei primärer Diagnose angaben, nicht bei Rezidiven oder erneuten Hautkrebsdiagnosen.

3.3 Beurteilung der Studienqualität

Die Qualitätsbeurteilung der in einer Metaanalyse eingeschlossenen Studien ist ein entscheidender Schritt, um die Verlässlichkeit und Validität der Ergebnisse zu bewerten. Man kann auf verschiedene Arten die Studienqualität und das Risiko für Verzerrung beurteilen (Higgins et al., 2019). Ein nützliches Instrument zur Bewertung der Studienqualität in Metaanalysen ist die Newcastle-Ottawa-Skala (NOS). Die NOS wurde speziell für die Qualitätsbeurteilung von Beobachtungsstudien entwickelt. Sie bewertet verschiedene methodische Aspekte einer Studie, um das Risiko für Verzerrungen zu erfassen. Die NOS besteht aus einer Reihe von Kriterien, die je nach Studientyp variieren können: Sie bewertet die Auswahlkriterien der Stichprobe, die

Vergleichbarkeit der Gruppen, die Erfassung der Exposition und des Ergebnisses. Sie bewertet auch die Methoden zur Kontrolle von potenziellen Störfaktoren oder Confounding-Variablen. Durch die Anwendung der NOS kann das Risiko für Verzerrung identifiziert und bewertet werden (Higgins et al., 2019). Die NOS bewertet entweder Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien. Folgende Bewertungskriterien sind hierbei relevant (max. 9 Punkte erreichbar):

1. Auswahl der Studienteilnehmer (selection) max. 4 Punkte,
2. Vergleichbarkeit der Studiengruppen (comparability) max. 2 Punkte,
3. Beurteilung der Exposition (für Fall-Kontroll-Studien) und des Outcome (für Kohorten-Studien) max. 3 Punkte.

Im Folgenden aufgeführt für Fall-Kontroll- und Kohortenstudien:

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) yes, with independent validation ★
 - b) yes, eg record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) consecutive or obviously representative series of cases ★
 - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
 - a) community controls ★
 - b) hospital controls
 - c) no description
- 4) Definition of Controls
 - a) no history of disease (endpoint) ★
 - b) no description of source

Comparability

Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (Select the most important factor.) ★
- b) study controls for any additional factor ★ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) ★

- b) structured interview where blind to case/control status ✱
- c) interview not blinded to case/control status
- d) written self report or medical record only
- e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
 - a) yes ✱
 - b) no
- 3) Non-Response rate
 - a) same rate for both groups ✱
 - b) non respondents described
 - c) rate different and no designation

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE

COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community ✱
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community ✱
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort ✱
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) ✱
 - b) structured interview ✱
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes ✱
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) ✱
 - b) study controls for any additional factor ✱ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment ✱
 - b) record linkage ✱
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur?
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ✱
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for ✱
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) ✱
- c) follow up rate < ____ % (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

Abb. 2: Darstellung der mod. Newcastle-Ottawa Assessment Scale (NOS) (Quelle: Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studie in meta-analyses, Link: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)

Die Publikationsverzerrung, bei der Studien mit positiven oder signifikanten Ergebnissen eher veröffentlicht werden als Studien mit neutralen oder negativen Ergebnissen, wird nicht direkt durch die NOS bewertet. Dies liegt daran, dass die Publikationsverzerrung außerhalb des Kontrollbereichs der einzelnen Studien liegt und auf systemischer Ebene stattfindet (Montorie et al., 2000). In dieser Metaanalyse wurde die Publikationsverzerrung durch die Auswertung des jeweiligen Funnel-Plots und anhand von Egger-Tests beurteilt. Die eingeschlossenen Studien wurden weiterhin nach ihrem Evidenzlevel und ihrer „Anwendbarkeit“ für die klinische Praxis untersucht. Das Evidenzlevel („Level of Evidence“) und der Empfehlungsgrad („Grade of Recommendation“) nach dem Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) sind wichtig für die Qualitätsbeurteilung der eingeschlossenen Studien in einer Metaanalyse. Das „Level of Evidence“ bewertet die Stärke der Evidenz basierend auf dem Studiendesign und der Methodik, während die Grade of Recommendation eine Empfehlung für die klinische Praxis ableitet. Das OCEBM definiert verschiedene Ebenen der Evidenz, die von hochwertigen randomisierten kontrollierten Studien (Level 1) bis hin zu Expertenmeinungen und Fallberichten (Level 5) reichen. Je nach Studientyp erfolgt die Einteilung in: 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4 und 5. Die Grade of Recommendation kann von starken Empfehlungen (Grade A) bis hin zu keinen Empfehlungen mit unsicherer Evidenz oder kontroversen Meinungen (Grade D) reichen (GRADE, 2007). Das Level of Evidence und der Grade of Recommendation nach dem OCEBM wurden zusätzlich zur oben genannten Newcastle-Ottawa-Skala (NOS) berücksichtigt, um eine umfassende Bewertung der Qualität und Stärke der Evidenz für die in dieser Metaanalyse eingeschlossenen Studien zu ermöglichen.

3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte anhand von mehreren Excel-Tabellen (siehe Informationen in 3.2). Um einen Gesamteffektschätzer, also einen gepoolten Risikoschätzer aus den einzelnen Effektschätzern der Studien zu erhalten, wurden die Risikoschätzer der einzelnen Studien ermittelt mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall. Da der Metaanalyse verschiedene Designs (retrospektive Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien) zugrundeliegen, wurde als Gesamteffektschätzer die „gepoolte“ Odds Ratio herangezogen. Die „gepoolte“ Odds Ratio wird, da das Maligne Melanom (Krebs grundsätzlich) eine seltene Erkrankung ist, nach der sog. „rare disease assumption“ von Cornfield ($OR \approx RR$) als Annäherung des RR betrachtet und gilt somit in dieser Metaanalyse als ein Risikoschätzer (Doi et al., 2020; Miettinen et al., 1970).

Für die Analyse zum Zusammenhang Melanomrisiko und Vitamin-D-Status wurden die nicht-adjustierten, sog. „crude“ Odds Ratios herangezogen. Die Analyse zum Zusammenhang Prognose des Melanoms und Vitamin-D-Mangel erfolgte analog. Die Mittelwerte der Vitamin-D-Serumspiegel der Studienteilnehmer wurden wie folgt verglichen: Für die Analyse zum Risiko des Melanoms wurden die Mittelwerte der Melanomkranken und gesunden Kontrollen verglichen. Für die Analyse zur Prognose des Melanoms wurden die Mittelwerte der jeweiligen Gruppen von Erkrankten verglichen. Dadurch konnte die sog. standardisierte Mittelwertdifferenz (standardized mean difference) als Gesamteffektschätzer berechnet werden. Die Mittelwerte der Analyse zum Melanomrisiko waren nicht adjustiert, die Mittelwerte zur Prognose größtenteils auch nicht, mit Ausnahme von 2 Studien: Fang S., 2016 und Saiag P., 2015. Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird verwendet, um die unterschiedlichen und nicht-standardisierten Ergebnisse der Studien vergleichen zu können. Es ist davon auszugehen, dass die Studien verschiedene Messmethoden oder Skalen verwendet haben, unterschiedliche Merkmale oder Bedingungen, Designs, Stichprobengrößen, Auswahlkriterien und Interventionen vorlagen, so dass die standardisierte Mittelwertdifferenz das am besten geeignete Instrument darstellt (Takeshima et al., 2014). Die SMD (in unserem Fall „Cohen's d“) standardisiert die Ergebnisse und überträgt sie auf eine gemeinsame Maßeinheit. Die SMD ermöglicht so eine bessere Interpretation der Effektstärke. Die SMD gibt an, wie viele Standardabweichungen der Effekt von einem Gruppenmittelwert zum dem jeweils anderen abweicht. Um für die klinische Praxis aber einen „prägnanten“ Vitamin-D-Wert (in der Einheit ng/ml) zu erhalten und dadurch das Verständnis für die Ergebnisse der Metaanalysen zu verbessern, führten wir eine

Rücktransformation der SMD-Werte in die Ursprungseinheit ng/ml durch (Higgins et al., 2019). Anschaulich wurde also der SMD-Wert mit der gepoolten Standardabweichung multipliziert. Beachtet werden sollte hierbei allerdings ausdrücklich, dass dieser Schritt lediglich dazu dient den SMD-Wert in der klinischen Praxis besser interpretieren zu können, und nicht als eindeutig und absoluter Wert aufzufassen ist.

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit dem Metafor-Paket der Statistiksoftware R (<http://www.metafor-project.org/doku.php>).

Die Heterogenität wurde mittels des Heterogenitätstests Q (Cochran's Q) und dessen p-Wert – Heterogenität wurde bei $p < 0,5$ angenommen - sowie mittels I^2 -Index anschließend quantifiziert (in Prozentangabe). Ein höherer I^2 -Wert deutet darauf hin, dass ein größerer Anteil der beobachteten Variation aufgrund von Heterogenität und nicht zufallsbedingt vorliegt. Wir führten zur Berechnung der Gesamtschätzer die Analyse mit dem „random-effects-Modell“ durch. Das Modell mit gemischten Effekten ist bei vorliegend hohem Maße an Heterogenität robuster, da grundsätzlich davon ausgegangen werden muss, dass Unterschiede in Design, den Rahmenbedingungen, der Durchführung oder den Methoden bestehen könnten. Das Modell erfasst die Variation zwischen den Gruppen und die Varianz der zufälligen Effekte innerhalb der Gruppe besser (Knippschild et al., 2015). Es wurden ferner die Gewichtungen (weights) der Studien, die die relative Bedeutung einer einzelnen Studie für den Gesamteffekt widerspiegeln, angegeben.

In den Analysen wurden Egger-Tests durchgeführt, die auf die Asymmetrie im Funnel-Plot hinweisen und somit eine mögliche Publikationsverzerrung aufdecken. Der Funnel-Plot allein kann keine definitive Aussage über Publikationsverzerrung treffen. Zusätzlich wurde mit dem Egger-Test die Asymmetrie im Funnel-Plot quantifiziert, um die Publikationsverzerrung genauer zu betrachten. Ein p-Wert kleiner als 0,05 im Egger-Test deutet auf mögliche Publikationsverzerrung hin. Zu betonen ist, dass ein auffälliger Funnel Plot oder Egger-Test nicht direkt Publikationsbias beweist, sondern vielmehr die Präsenz von sog. „small-study effects“ nahelegt (die Tendenz eines größeren Interventionseffekts, je kleiner die Studie), die aber auch durch andere Ursachen als die Publikationsverzerrung entstehen können. Man bedenke, dass etwa 10 Studien in jeder Analyse eingeschlossen sein sollten, um die nötige Power bzw. Aussagekraft des Egger-Tests rechtfertigen zu können (Higgins et al., 2019).

Wir führten aufgrund von neuesten Forschungsergebnissen zur Verfälschung und Unbrauchbarkeit von Egger-Tests und Funnelplots bei Analysen mit standardisierter Mittelwertdifferenz

nach Zweetslot et al. alle Egger-Tests zur Funnelplot-Assymetrie nochmals mit einem modifizierten Standardfehler durch (Zweetsloot et al., 2017; Doleman et al., 2020; Pustejovsky et al., 2019; Harrer et al., 2022). Dadurch konnten die Ergebnisse zum Risiko für Publikationsverzerrung nochmals überprüft werden. Die neue Formel des Standardfehlers beinhaltet nicht mehr den Effektschätzer (SMD) selbst:

$$SE_{\text{SMD}_{\text{between}}}^* = \sqrt{\frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2}}$$

(hier: n_1 = Anzahl an Fällen, n_2 = Fallzahl in der Kontrollgruppe). Dieser sog. „Pustejovsky-Rodgers-Ansatz“ kontrolliert die Fehler 1. Art weitaus effektiver als der herkömmliche Standardfehler (Pustejovsky et al., 2019; Harrer et al., 2022).

Bei vorliegender Heterogenität führten wir Sensitivitätsanalysen durch, um die Ursachen der Heterogenität zu ergründen. Mit Sensitivitätsanalysen kann die Robustheit der Ergebnisse gegenüber verschiedenen Faktoren überprüft werden. Eine Subgruppenanalyse untersucht, ob die Ergebnisse der Metaanalyse in verschiedenen Untergruppen von Studien unterschiedlich sind. Man gruppiert Studien anhand von bestimmten Merkmalen oder Variablen, die Ergebnisse innerhalb jeder Gruppe werden separat analysiert. Ergibt sich hier ein signifikantes Ergebnis bzw. ein starker Zusammenhang bei Betrachtung des entsprechenden Merkmals, kann man den Verdacht schöpfen, dass der ursprünglich untersuchte Zusammenhang zwischen der unabhängigen und abhängigen Variable zu hinterfragen ist (Higgins et al., 2019). Wir sind so verfahren, dass wir zunächst (bei ausreichender Studienzahl in der Analyse) Moderationsanalysen bezüglich der Merkmale geographische Lage, Geschlecht und Studienqualität (anhand der Newcastle-Ottawa-Skala) durchgeführt haben. Eine Moderatoranalyse untersucht den Einfluss einer bestimmten moderierenden Variable auf den Zusammenhang zwischen der unabhängigen und abhängigen Variable. Wenn eine Moderatoranalyse einen signifikanten Einfluss einer moderierenden Variable auf den Zusammenhang zwischen den Variablen zeigt, kann man in einer weiteren Analyse spezifische Subgruppen bilden (Higgins et al., 2019; Harrer et al., 2022). Durch die Subgruppenanalyse wurde dann untersucht, ob der Zusammenhang in der Subgruppe im Vergleich zur Gesamtgruppe unterschiedlich ist und ob der Zusammenhang in dieser spezifischen Subgruppe möglicherweise stärker oder schwächer ist. Ist eine Moderationsanalyse in unserer Analyse also signifikant geworden, haben wir anschließend eine Subgruppenanalyse nach dem entsprechenden Merkmal für die jeweiligen Studien durchgeführt. Die geographische Lage und das Geschlecht wählten wir aus, da bekannt ist, dass der Vitamin-D-Spiegel bzw. Status geschlechtsspezifisch stark unterschiedlich sein kann (Muscogiuri et al., 2019). Ein

weiterer wichtiger Einflussfaktor ist die geographische Lage als „Surrogatparameter“ für die Sonneneinstrahlung, die die Hauptquelle der Vitamin-D-Synthese darstellt und als wesentlicher Melanomrisikofaktor gilt (Belbasis et al., 2016; Sample et al., 2018; Gandini et al., 2005; Yeum et al., 2016). Unterschiede in der Studienqualität – bewertet anhand der Newcastle-Ottawa-Skala (NOS) – können auch einen starken Einfluss auf den errechneten Gesamteffekt nehmen. Für die statistische Auswertung und die Verwendung des Programms „R“ wurde eine wissenschaftliche Beratung im Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Universitätsklinik des Saarlandes bei Herrn Julius Johannes Weise und Herrn Jakob Schöpe in Anspruch genommen.

4 Ergebnisse der Metaanalyse

4.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Mittels der in 3.1 definierten Suchbegriffe konnten wir 602 Paper in Medline (via PubMed) und ISI (Web of Science) identifizieren. Allesamt schlossen wir in die Vorauswahl ein. Aufgrund von inkompatiblen Untersuchungsinhalten (z.B. white skin cancer, BCC, SCC, andere Vitamine etc.) wurden 421 Paper exkludiert und die Abstracts von den übrigen 181 zur Hand genommen. Wegen fehlendem Bezug zur Fragestellung oder (Nicht-) Erfüllen der Ein- und Ausschlusskriterien mussten wir 116 Paper ausschließen. Der Volltext wurde von den übrigen 65 Paper gelesen und weitere 39 wurden aufgrund von fehlender methodischer Eignung ausgeschlossen. So konnten wir 26 passende Studien identifizieren und in die Analysen zum Zusammenhang von Entstehungsrisiko und Prognose des Malignen Melanoms und Vitamin D inkludieren. Folgendes Flussdiagramm veranschaulicht unsere Literaturrecherche anhand der PRISMA-Leitlinien (Abb. 3).

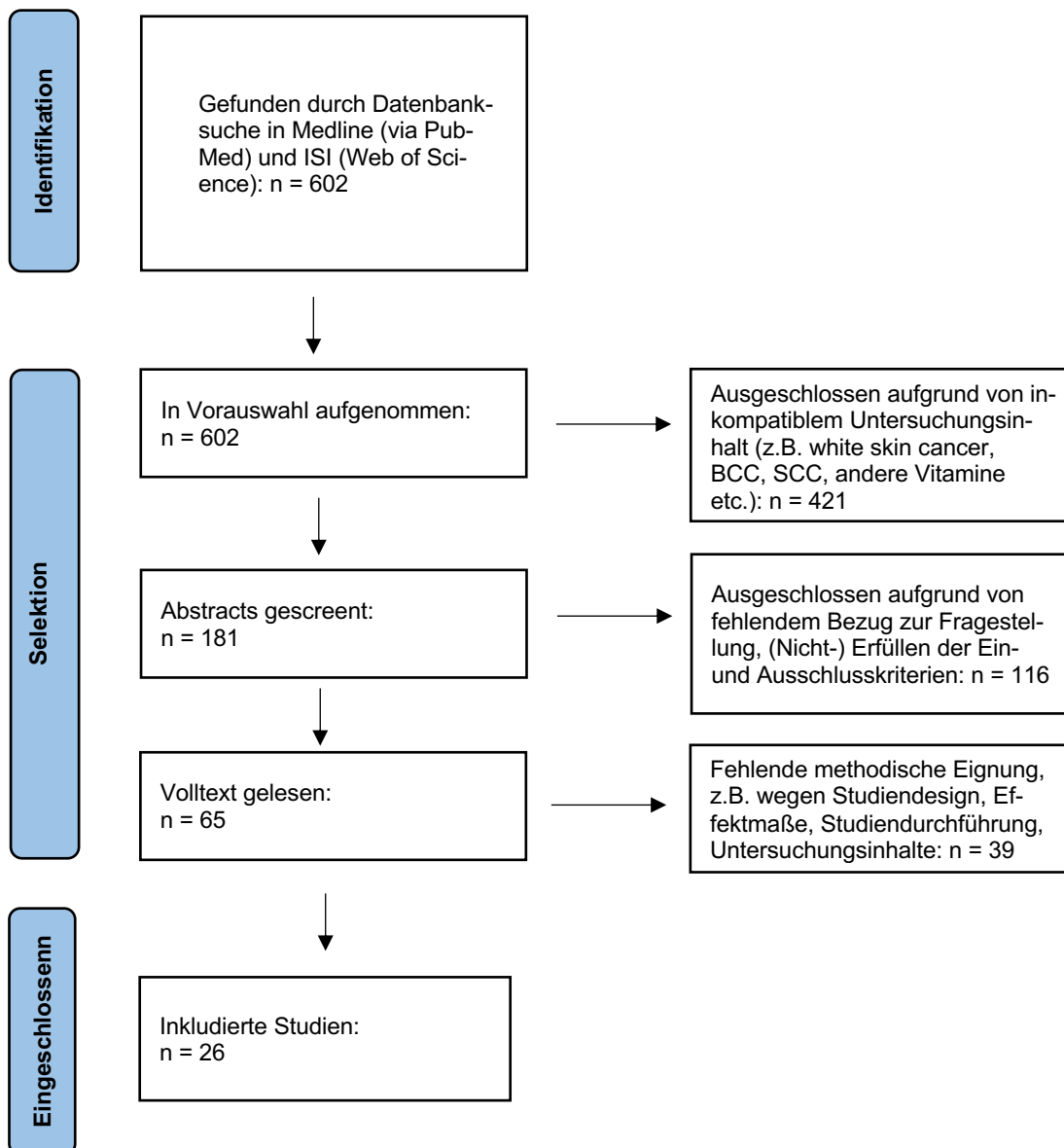


Abb. 3: Flussdiagramm zur Literaturrecherche dieser Arbeit (Quelle: www.prisma-statement.org)

4.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Im Folgenden werden die inkludierten Studien der durchgeführten Analysen dieser Arbeit (Risiko und Prognose) genauer beschrieben. Es wird dabei ausschließlich auf die für diese Arbeit relevanten Daten eingegangen, nicht aber auf ergänzende Untersuchungsinhalte der Studien.

Die Tabellen 1&2 zeigen die Charakteristika der Studien zusammenfassend auf – zum Melanomrisiko und zur Prognose. Jede Studie wird in Textform darüber hinaus erläutert.

Erstautor	Studienort	Studiendesign	Kontrollgruppe	Fälle (%männlich)	Kontrollen (%männlich)	Alter Fälle/Kontrollen	Vitamin-D-Bestimmung
Bade B., 2014	Deutschland	Retrospektive Fall-Kontroll-Studie	Gesunde Kontrollen	324 (54%)	141 (42%)	56,3 / 55,1	LIAISON-25-OH Vitamin D Immunoassay
Befon A., 2019	Griechenland	Prospektive Kohortenstudie	Gesunde Patienten, Alter und Geschlecht gematcht	99 (46%)	97 (48%)	50/51	25-OH-Vitamin-D-Immunoassay
Cattaruzza M., 2019	Italien	Fall-Kontroll-Studie	Gesunde Patienten, Alter und Geschlecht gematcht	137 (45%)	99 (32%)	13/129	LIAISON-25-OH Vitamin-D-Immunoassay
Davies J., 2011	UK	Fall-Kontroll-Studie	Gesunde Patienten, Alter und Geschlecht gematcht	880 (40%)	194 (40%)	NA	25-OH-Vitamin-D-Immunoassay
Ene C., 2015	Rumänien	Fall-Kontroll-Studie	Gesunde Kontrollen der gleichen geo. Region wie Patienten	88 (35%)	88 (38%)	18-45 beide	25-OH-ELISA, Euro-immunkit Assay
Kwon G., 2018	USA	Eingebettete Fall-Kontroll-Studie	Postmenopausale hellhäutige Frauen an mehreren Zentren	718 (0%)	718 (0%)	50-79	25-OH-D-Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie
Lombardo M., 2021	Italien	Retrospektive Fall-Kontroll-Studie	Gesunde Kontrollen	154 (51%)	125 (NA)	59,7 / NA	25-OH-D-Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie
Major J., 2012	Finnland	Eingebettete Fall-Kontroll-Studie	Gesunde Patienten, Alter gematcht	92 (100%)	276 (100%)	57,5 / 57	LIAISON 25-OH Vitamin-D-Immunoassay
Navarette-Dechent C., 2012	Chile	Fall-Kontroll-Studie	Gesunde Patienten, Alter und Geschlecht gematcht	40 (37,5%)	56 (37,5%)	48,5 / 48,4	25-OH-D-Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie
Nürnberg B., 2009	Deutschland	Fall-Kontroll-Studie	Gesunde Kontrollen	205 (55%)	141 (43%)	NA / NA	LIAISON 25-OH Vitamin-D-Immunoassay
Skaaby T., 2014	Dänemark	Prospektive Kohortenstudie	Krebsfreie dänische Einwohner	10485 (ca. 50%)	56 (NA)	40 - 71 beide	25-OH-Vitamin-D-Immunoassay sowie HPLC
Spath L., 2016	Italien	Fall-Kontroll-Studie	Gesunde Kontrollen der gleichen geo. Region, Alter und Geschlecht gematcht	105 (41%)	101 (ca. 41%)	54 beide	LIAISON 25-OH Vitamin-D-Immunoassay

Stenehjem J., 2020	Norwegen	Prospektive eingebettete Fall-Kontroll-Studie	Gesunde Patienten, Alter und Geschlecht gematcht	708 (57%)	708 (57%)	42 beide	25-OH-D-Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie
Van der Pols J., 2013	Australien	Prospektive Kohortenstudie	Krebsfreie Einwohner	17 (30%)	1174 (45%)	58 / 54	LIAISON 25-OH Vitamin-D-Immunoassay
Vojdeman F., 2019	Dänemark	Prospektive Kohortenstudie	Krebsfreie dänische Einwohner	684 (NA)	216560 (34,7%)	NA / 48,8	LIAISON 25-OH Vitamin-D-Immunoassay

Tab. 1: Studiencharakteristika - Melanomrisiko

Auf den folgenden Seiten 44-48:

Tab. 2: Studiencharakteristika - Prognose des Malignen Melanoms

Erstautor	Studienort	Studiendesign	Rekrutierung der Studienteilnehmer	Outcome(s)	Stichprobengröße	Alter	Vitamin-D-Bestimmung
Befon A., 2019	Griechenland	Prospektive Kohortenstudie	99 Patienten mit histologisch gesichertem primärem MM und Vitamin-D-Serumbestimmung innerhalb eines Monats nach Diagnose wurden aufgenommen (Krankenhaus Athen, 2011-2014)	Tumordicke <1 vs. >4 mm in Vitamin-D-defizienten Patienten	66	50	25-OH-Vitamin-D-Immunoassay
Fang S., 2016	USA	Prospektive Kohortenstudie	1042 Patienten mit histologisch gesichertem primärem MM und Vitamin-D-Serumbestimmung innerhalb von 07 Monaten nach Diagnose wurden aufgenommen (Krankenhaus Texas, 1997-2009)	SMD der Vitamin-D-Werte für Patienten mit >1 vs. ≤1mm Tumordicke SMD der Vitamin-D-Werte für Patienten mit vs. ohne Ulzeration SMD der Vitamin-D-Mittelwerte für Patienten mit Tumorstadium ≥3 vs. <3 SMD der Vitamin-D-Mittelwerte für Patienten mit vs. ohne Mitosenachweis	519 / 409 176 / 664 349 / 693 455 / 199	54,8	25-OH-Vitamin-D-Immunoassay

Gambichler T., 2012	Deutschland	Prospektive Kohortenstudie	764 Patienten mit histologisch gesichertem primärem MM und Vitamin-D-Serumbestimmung zum Diagnosezeitpunkt wurden aufgenommen (Krankenhaus Bochum, 2009-2012)	Tumordicke <1 vs. >4 mm in Vitamin-D-defizienten Patienten Tumorstadium 0 vs. ≥1 in Vitamin-D-defizienten Patienten SMD der Vitamin-D-Werte für Patienten mit >1 vs. ≤1mm Tumordicke SMD der Vitamin-D-Mittelwerte für Patienten mit Tumorstadium 4 vs. 0	425 753 371 / 367 67 / 61	18-79	25-OH-Vitamin-D-Immunoassay
Johansson H., 2021	Italien	Fall-Kontroll-Studie	104 Patienten mit histologisch gesichertem primärem MM und Vitamin-D-Serumbestimmung zum Diagnosezeitpunkt wurden aufgenommen (Krankenhäuser Norditalien)	Tumorstadium 2a vs. 2b/c in Vitamin-D-defizienten Patienten	104	50	25-OH-Vitamin-D-Immunoassay
Lim A., 2017	Australien	Retrospektive Kohortenstudie	109 Patienten mit histologisch gesichertem primärem MM und Vitamin-D-Serumbestimmung bis max. 6 Monate nach Diagnose wurden aufgenommen (Krankenhäuser Melbourne, 2001-2013)	SMD der Vitamin-D-Werte für Patienten mit >1 vs. ≤1mm Tumordicke SMD der Vitamin-D-Mittelwerte für Patienten mit vs. ohne Mitosenachweis SMD der Vitamin-D-Mittelwerte für Patienten mit Tumorstadium >2 vs. ≤2	55 / 54 39 / 31 22 / 62	57,7	NA

Lipplaa A., 2018	UK	Retrospektive Kohortenstudie	341 Patienten mit histologisch gesichertem primärem MM und Vitamin-D-Serumbestimmung zur Diagnose wurden aufgenommen (2007-2012)	SMD der Vitamin-D-Werte für Patienten mit vs. ohne Ulzeration SMD der Vitamin-D-Mittelwerte für Patienten mit Tumorstadium 3 vs. 2	137 / 151 251 / 90	55 Stadium 3: 53 Stadium 2: 64	25-OH-D-Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie
Lombardo M., 2021	Italien	Retrospektive Fall-Kontrollstudie	154 Patienten mit histologisch gesichertem primärem MM und Vitamin-D-Serumbestimmung zur Diagnose wurden aufgenommen (Krankenhaus Varese)	Mitosenachweis pos vs. neg bei Vitamin-D-defizienten Patienten SMD der Vitamin-D-Werte für Patienten mit >1 vs. ≤1mm Tumordicke SMD der Vitamin-D-Mittelwerte für Patienten mit Tumorstadium 3 vs. 1 SMD der Vitamin-D-Mittelwerte für Patienten mit vs. ohne Mitosenachweis SMD der Vitamin-D-Werte für Patienten mit vs. ohne Ulzeration	153 65 / 83 22 / 104 80 / 65 23 / 131	59,7	25-OH-D-Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie
Newton-Bishop J., 2009	UK	Prospektive Kohortenstudie	1132 Patienten mit histologisch gesichertem primärem MM und Vitamin-D-Serumbestimmung zur Diagnose (oder innerhalb von 3-6 Monaten) wurden aufgenommen (Krankenhäuser Nordengland, 2000-2008)	SMD der Vitamin-D-Werte für Patienten mit >1 vs. ≤1mm Tumordicke.	719 / 411	NA	25-OH-D-Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie

Ogbah Z., 2013	Spanien	Retrospektive Kohortenstudie	81 Patienten mit histologisch gesichertem primärem MM und Vitamin-D-Serumbestimmung zur Diagnose (oder innerhalb von 3 Monaten) wurden aufgenommen (Krankenhaus Barcelona, 2000-2008)	SMD der Vitamin-D-Werte für Patienten mit >1 vs. ≤1mm Tumordicke.	22 / 46	NA	LIAISON 25-OH Vitamin-D-Immunoassay
Randerson-Moor J., 2009	UK	Fall-Kontroll-Studie	1043 Patienten mit histologisch gesichertem primärem MM und Vitamin-D-Serumbestimmung zur Diagnose (oder innerhalb von 3-6 Monaten) wurden aufgenommen (Krankenhaus Leeds, 2000-2006)	SMD der Vitamin-D-Werte für Patienten mit >1 vs. ≤1mm Tumordicke.	477 / 342	18-75	25-OH Vitamin-D-Immunoassay
Saiag P., 2015	Frankreich	Prospektive Kohortenstudie	1171 Patienten mit histologisch gesichertem primärem MM und Vitamin-D-Serumbestimmung zur Diagnose wurden aufgenommen (Krankenhaus Paris, 2003-2013)	SMD der Vitamin-D-Werte für Patienten mit >1 vs. ≤1mm Tumordicke SMD der Vitamin-D-Mittelwerte für Patienten mit Tumorstadium 4 vs. 1 SMD der Vitamin-D-Werte für Patienten mit vs ohne Ulzeration	675 / 451 70 / 425 225 / 781	54,2	25-OH-D-Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie

Spath L., 2016	Italien	Kohortenstudie	105 Patienten mit histologisch gesichertem primärem MM und Vitamin-D-Serumbestimmung zur Diagnose wurden aufgenommen (Krankenhaus Rom, 2003-2013)	Tumordicke >4 vs. <1mm in Vitamin-D-defizienten Patienten Tumorstadium ≥ 3 vs. <3 in Vitamin-D-defizienten Patienten SMD der Vitamin-D-Werte für Patienten mit >1 vs. ≤ 1 mm Tumordicke SMD der Vitamin-D-Mittelwerte für Patienten mit Tumorstadium ≥ 3 vs. <3	105 49 45 / 60 14 / 36	53,7	LIAISON 25-OH Vitamin-D-Immunoassay
Timerman D., 2016	USA	Retrospektive Kohortenstudie	252 Patienten mit histologisch gesichertem primärem MM und Vitamin-D-Serumbestimmung zur Diagnose (bis max. 1 Jahr danach) wurden aufgenommen (Krankenhaus Rom, 2003-2013)	Tumordicke ≥ 0.75 mm vs. <0.75 mm in Vitamin-D-defizienten Patienten Tumorstadium >1 vs. ≤ 1 in Vitamin-D-defizienten Patienten Mitosenachweis pos vs. neg bei Vitamin-D-defizienten Patienten	81 252 196	55,4	NA
Wyatt C., 2015	Australien	Kohortenstudie	100 Patienten mit histologisch gesichertem primärem MM und Vitamin-D-Serumbestimmung zur Diagnose wurden aufgenommen (Krankenhäuser Brisbane, 2003-2013)	Tumordicke ≥ 0.75 vs. <0,75 mm in Vitamin-D-defizienten Patienten Mitosenachweis pos vs. neg bei Vitamin-D-defizienten Patienten SMD der Vitamin-D-Mittelwerte für Patienten mit vs. Ohne Mitosenachweis	100 100 23 / 77	61	LIAISON 25-OH Vitamin-D-Immunoassay

Bade B., 2014 (Ort: Deutschland 47° - 55°N): Die 25-OH-Vitamin-D-Serumkonzentrationen (Bestimmung: Januar 2000 bis April 2006) wurden retrospektiv in einer Kohorte von Melanompatienten (n=324) und gesunden Kontrollpersonen (n=141) analysiert (retrospektive FK-Studie). Bei genauerer Betrachtung fällt auf, dass bei 10% der Melanompatienten das Vitamin D nicht zum Zeitpunkt der Primärdiagnose bestimmt werden konnte (n = 33), sondern erst nach der Diagnose. Die medianen Serumkonzentrationen waren bei Melanompatienten signifikant niedriger im Vergleich zu den Kontrollpersonen (13,6 vs. 15,6 ng/ml). Bei Patienten mit niedrigen Serumkonzentrationen (<10 ng/ml) waren die primären Tumore signifikant dicker (1,9 mm) im Vergleich zu Patienten mit höheren Konzentrationen (≥ 20 ng/ml; 1,0 mm). Patienten mit 25(OH)D-Serumkonzentrationen im niedrigsten Quartil hatten eine schlechtere Gesamtüberlebensrate (~80 Monate) im Vergleich zum höchsten Quartil (~195 Monate).

Befon A., 2019 (Ort: Athen, Griechenland 37°N): 99 Patienten mit primärem Melanom und 97 gesunde Kontrollen aus dem Krankenhaus Athen nahmen an der Studie teil (prospektive Kohortenstudie). Die Daten wurden im Zeitraum April 2011 bis März 2014 erhoben – zum Diagnosezeitpunkt bei der Melanomgruppe. Von den Melanompatienten hatten 49 (49,49 %) einen Vitamin-D-Mangel (<20 ng/mL), 23 (23,23 %) hatten unzureichende Werte (21-29 ng/mL) und 27 (27,27 %) hatten ausreichende Werte (>30 ng/mL). Die medianen Vitamin-D-Werte waren bei Melanompatienten (20,62 ng/mL) signifikant niedriger im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (24,71 ng/mL). Obwohl nicht signifikant zeigte sich, dass ein höherer Prozentsatz (33,33 %) der Melanompatienten mit Ulzeration und einem BMI >25 insuffiziente Werte aufwies im Vergleich zu denen (23,81 %) ohne Ulzeration. Darüber hinaus zeigte sich keine Verbindung zwischen der Breslow-Dicke und den Serumkonzentrationen von Vitamin D.

Cattaruzza M., 2019 (Ort: Latium, Italien 41°N): Die Fall-Kontroll-Studie wurde mit 137 neu aufgetretenen Fällen von Melanom (Probennahme zum Zeitpunkt der Diagnose in den Jahren 2007-2012) und 99 gesunden Kontrollpersonen (Probennahme im Oktober und April) durchgeführt. Es gab einen statistisch signifikanten Unterschied in den medianen Serumspiegeln zwischen Melanompatienten und gesunden Kontrollpersonen (18,0 vs. 27,8 ng/ml, $p < 0,001$). 66,2% der Fälle im Vergleich zu 15,2 % der Kontrollgruppe zeigten einen Vitamin-D-Mangel (≤ 20 ng/ml) auf, während suffiziente Spiegel (≥ 30 ng/ml) nur bei 7,4 % der Melanompatienten und bei 37,4 % der Kontrollpersonen beobachtet wurden ($p < 0,001$). Multivariate Analysen, die das Alter, Geschlecht und BMI einschlossen, zeigten eine statistisch signifikante inverse Korrelation zwischen Melanom und Vitamin-D-Spiegel. Diese Ergebnisse legen nahe, dass

sowohl ein insuffizienter als auch ein defizitärer Serumspiegel mit Melanom assoziiert ist und dass hingegen ein verringertes Risiko für Melanom besteht, wenn der Vitamin-D-Spiegel normale Werte beträgt.

Davies J., 2011 (Ort: Vereinigtes Königreich, 49°-59°N): Die Fall-Kontroll-Studie inkludierte im Zeitraum September 2000 bis März 2008 880 Melanomfälle (Serumbestimmung bis max. 6 Monate nach Diagnose) und 194 gesunde Kontrollen. Die mittleren Vitamin-D-Werte der Fälle lagen bei 21,4 ng/ml (SD: 8,76), bei der Kontrollgruppe bei 22,92 ng/ml (SD: 7,76). Saisonal zeigten sich höhere Serumspiegel bei der Kontrollgruppe gegenüber den Fällen. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Insgesamt waren suboptimale Spiegel (unter 30 ng/ml) vorherrschend und wurden bei 63% der Fälle und 55% der Kontrollgruppe beobachtet.

Ene C., 2015 (Ort: Rumänien, 43-45°N): 88 Patienten mit Malignem Melanom wurden einer gesunden Kontrollgruppe mit 88 Personen gegenübergestellt und die zum Diagnosezeitpunkt gemessenen Vitamin-D-Serumspiegel der Patienten mit denen der Kontrollgruppe verglichen. Die medianen Serumkonzentrationen waren signifikant niedriger ($p = 0,003$) bei Melanom-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (gleiche geograph. Region); etwa 65% der untersuchten Patienten zeigten einen Mangel an. Die gesunden Kontrollen wurden unter gleichen geografischen/demografischen Gesichtspunkten ausgewählt und möglich ähnliche Ernährungs- und Lebensstile waren gewährleistet gegenüber der Patientengruppe. Die Patienten zeigten einen deutlichen Mangel im Vergleich zu den Kontrollpersonen: Nur 8,0% hatten einen optimalen Wert (Bereich 30–50 ng/mL), während 92,0% niedrige Serumwerte hatten (<30 ng/ml). Der nachgewiesene Mangel korrelierte auch mit Veränderungen sowohl des LDH-Spiegels als auch des IL-8-Spiegels bei Melanom-Patienten. IL-8 wurde bei Melanompatienten im Vergleich zu Kontrollpersonen als erhöht festgestellt ($p = 0,001$). Demnach besteht also auch eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Serum-Vitamin-D und IL-8 und LDH-Werten. Sie konkludieren, dass erhöhtes IL-8, das als proangiogenes Zytokin gilt, in Verbindung mit einem Vitamin-D-Mangel wichtige Biomarker sind und den prädiktiven Wert des klassischen LDH untermauern.

Fang S., 2016 (Ort: Texas, USA 25-36°N): Die 1042 Studienteilnehmer mit Melanom wurden im Zeitraum August 1997 bis August 2009 rekrutiert. Die Serumproben wurden bei 44/1042 vor chirurgischer Therapie, bei 84/1042 innerhalb von 2 Wochen nach OP und bei 914/1042 mehr als 2 Wochen nach der OP entnommen. Alle Blutproben wurden vor Beginn der systemischen Therapie entnommen. Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen den

Vitamin-D-Werten (Zeitpunkt der Serumprobe) und dem Diagnosezeitpunkt festgestellt. Die Autoren betonten, es gäbe keinen Anhalt für einen kausalen Zusammenhang von Vitamin-Wert zum Zeitpunkt der Probennahme und dem tatsächlichen Diagnosezeitpunkt. Durchschnittlich wurden die Serumproben bei den meisten Patienten innerhalb von 6 Monaten nach Diagnose durchgeführt. Das Auftreten von Vitamin-D-Mangel wurde signifikant in Verbindung gebracht mit Blutentnahmen während der Herbst-/Wintermonate, höherem Alter, erhöhtem CRP, erhöhter Tumordicke, ulzeriertem Tumor und fortgeschrittenem Melanomstadium. Ein niedrigerer Vitamin-D-Spiegel ist signifikant mit einer schlechteren Gesamtüberlebensrate, melanomspezifischen Überlebensrate und krankheitsfreien Überlebensrate (assoziiert). Niedrige Vitamin-D-Spiegel sind somit mit einem schlechteren Outcome der Erkrankung vergesellschaftet.

Gambichler T., 2013 (Ort: Deutschland, 47-55°N): 764 Patienten mit Malignem Melanom nahmen im Zeitraum von Dezember 2009 bis März 2012 an dieser Kohortenstudie teil. Der Baseline-Vitamin-D-Wert und der Serumwert nach 6 Monaten wurden bestimmt. Die Ausgangswerte des Serumspiegels lagen bei 12,3 ng/mL. Von den 764 Patienten wiesen 564 (73,8 %) einen Vitamin-D-Mangel auf (<20 ng/mL), 145 (18,8 %) hatten eine Insuffizienz (< 30 ng/mL) und nur 55 (7,2 %) lagen im normalen Bereich (≥ 30 ng/mL). Im multiplen Regressionsmodell wurde festgestellt, dass niedrigere Spiegel signifikant mit einer größeren Breslow-Tumor-Dicke einem fortgeschritteneren Tumorstadium des Melanoms (nach AJCC 2002) zusammenhängen.

Johansson H., 2021 (Ort: Italien, 38-46°N): 104 Studienteilnehmer mit Stadium 2 kutanem Melanom wurden eingeschlossen. Baseline-Serumproben sowie Proben zur Verlaufsbetrachtung wurden entnommen (medianer Follow-up-Zeitraum: 3 Jahre). Niedrige Vitamin-D-Spiegel traten bei Patienten mit Stadium 2a (T2 oder T3a) weniger häufig auf als bei Patienten im höheren Stadium 2b (T3b oder T4): 77 und 84%, normale Level (>30 ng/ml) wurden für 2a bzw. 2b/c-Patienten mit 23 und 16% angegeben. Somit liegt eine nicht-signifikante Tendenz zu niedrigeren Vitamin-D-Werten bei einem höheren Tumorstadium vor. Patienten mit niedrigem Breslow-Score (<3 mm) wiesen einen doppelten Anstieg der Vitamin-D-Spiegel nach Gabe von Vitamin-D-Präparat im Vergleich zum Ausgangswert auf, während Patienten mit einem Breslow-Score von ≥ 3 mm einen signifikant geringeren Anstieg im Laufe der Zeit zeigten. Nach 12 Monaten hatten Patienten mit niedrigen Spiegeln und einem Breslow-Score von ≥ 3 mm eine signifikant kürzere rezidivfreie Überlebenszeit im Vergleich zu denen mit einem Breslow-Score von <3 mm und/oder hohen Spiegeln.

Kwon G., 2018 (Ort: USA, 24-49°N): 718 Melanomkranke Frauen und 718 nicht erkrankte Frauen (50-79 Jahre) nahmen an dieser Fall-Kontrollstudie – Daten entnommen aus der Beobachtungsstudie der Frauengesundheitsinitiative - teil. Die Baseline-Vitamin-D-Werte standen zur Verfügung. Melanomkranke lagen mit 27,2 ng/mL gegenüber 25,1 ng/mL höher als die Kontrollgruppe. Frauen mit Werten >30 ng/mL hatten ein 1,59-fach höheres Risiko für die Entwicklung von invasiven und in-situ-Melanomen im Vergleich zu Frauen mit <20 ng/ml. Zwischen 20,1 und 29,9 ng/mL war das Risiko 1,79-fach höher als für Werte <20 ng/ml. In der Studie wurden höhere Vitamin-D-Spiegel mit einem größeren Risiko für die Entwicklung von Melanomen in Verbindung gebracht, was möglicherweise mit einer höheren Exposition gegenüber UV-Strahlung zusammenhängt. Im Gegensatz dazu war ein niedriger 25-OH-D-Spiegel vor der Melanomdiagnose mit einem höheren Risiko für melanombedingten Tod verbunden.

Lim A., 2017 (Ort: Melbourne, Australien 37°S): Insgesamt wurden 109 primäre Melanome, die zwischen 2001 und 2013 diagnostiziert wurden, retrospektiv aus der Klinik-Datenbank identifiziert. Der Vitamin-D-Spiegel lag innerhalb der 6 Monate nach der Diagnose vor. Tumor-Subtyp, Alter, Geschlecht, Tumorlokalisation und Dicke, Mitoserate, Ulzeration, Clark-Level, metastatischer Status wurden mit Vitamin D korreliert. In mehreren Analysen war der Vitamin-D-Spiegel invers mit der Breslow-Dicke assoziiert. Auch in Abhängigkeit zum Alter und dem Geschlecht der Patienten blieb der Zusammenhang signifikant. Der Vitamin-D-Spiegel war höher bei nicht-ulzerierten Tumoren im Vergleich zu ulzerierten Tumoren und bei Tumoren mit einer Mitoserate <1/mm² im Vergleich zu ≥1/mm². In einer Subgruppenanalyse wurden die histologischen Subtypen signifikant mit dem Vitamin-D-Spiegel in Verbindung gebracht: SSM, NM und ALM. Ein hoher Vitamin-D-Status kann sich somit scheinbar positiv auf die Prognose bei Patienten mit primärem Melanom auswirken.

Lipplaa A., 2018 (Ort: England, 49-59°N): Vitamin D wurde im Serum von 341 Patienten mit reseziertem Melanom der Stadien 2b-3c gemessen und die Serumproben wurden – im Zeitraum Juli 2007 bis März 2012 - vor der Randomisierung sowie nach 3 und 12 Monaten gesammelt. Der mediane Vitamin-D-Spiegel vor der Randomisierung betrug 22,6 ng/ml (5,04–75,6 ng/ml). Die Vitamin-D-Spiegel vor der Randomisierung (Baseline) unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf die Breslow-Dicke, Tumorulzeration oder das Stadium (p-Werte > 0,05). Bei der Stadium-2/3-Melanomkohorte korrelierte Vitamin D weder mit den gängigen prognostischen Markern, noch zeigte es einen Zusammenhang zum krankheitsfreien Überleben oder dem Gesamtüberleben an.

Lombardo M., 2021 (Ort: Varese, Italien 45°N): Im Zeitraum von 2016 bis 2019 wurden zum Diagnosezeitpunkt die Vitamin-D-Werte von 154 Melanompatienten mit 125 Kontrollpersonen verglichen. Der Zusammenhang des Vitamin-D-Levels und dem Entstehungsrisiko des Melanoms sowie prognostischen Faktoren sollte untersucht werden. Die Mittelwerte der Melanomgruppe waren signifikant niedriger. Es konnte kein Zusammenhang zwischen den Vitamin-D-Werten und der Breslow-Dicke und Clarklevel nachgewiesen werden, jedoch zeigte sich beim Vergleich von Tumoren <1mm vs. >1mm Tumordicke ein signifikanter Unterschied der Serumspiegel: $21,1 \pm 8,2$ ng/L vs $17,8 \pm 8,1$ ng/ml. Niedrigere Serumspiegel zeigten sich auch bei einer Mitoserate $>1/\text{mm}^2$: $22,1 \pm 8,3$ ng/L. Positiver LK-Befall, histologischer Subtyp und Ulzerationen zeigten keinen Zusammenhang.

Major J., 2012 (Ort: Finnland 60-70°N): 368 männliche Teilnehmer wurden in die Kohortenstudie eingeschlossen, von denen 92 an Melanom erkrankten und 276 als Kontrollen dienten. Die Fälle wurden im Zeitraum April 1986 bis April 2005 diagnostiziert. Die Serumwerte lagen zum Diagnosezeitpunkt vor. Insgesamt zeigte sich kein Zusammenhang zum Entstehungsrisiko des Melanoms, obwohl sich für die Kategorie 15-20 ng/ml ein nicht-signifikant geringeres Risiko für Melanom zeigte (OR: 0,6 – 95%-KI: 0,25-1,44).

Navarette-Dechent C., 2017 (Ort: Chile 17°S-55°S): Zum Diagnosezeitpunkt oder bis zu 3 Wochen danach wurden 40 Melanompatienten mit 56 gesunden Kontrollen verglichen. Das totale, bioverfügbare und freie Vitamin D waren sowohl zwischen der Melanom- und Kontrollgruppe als auch zwischen der Gruppe mit Melanoma in situ und der Gruppe mit invasivem Melanom ähnlich. Darüber hinaus gab es keine Zusammenhänge zwischen dem Gesamt-, bioverfügbaren oder freien Vitamin D und dem Breslow-Index oder pTNM (alle p-Werte $> 0,05$) zum Diagnosezeitpunkt.

Newton-Bishop J., 2009 (Ort: Nordengland 51-53°N): Die Kohortenstudie inkludierte 1132 Melanompatienten – Serumproben entnommen zum Zeitpunkt der Diagnose oder bis zu 6 Monate danach - im Zeitraum September 2000 bis März 2008. Signifikant zeigte sich ein höherer Vitamin-D-Wert bei niedrigeren Breslow-Dicken, welche das Auftreten eines Rezidivs hinauszögerten und die allgemeine Überlebenschance vergrößerten. Das Relapse-free-Survival korrelierte invers mit einem 8 ng/ml-Anstieg an Vitamin-D (HR: 0,79 – 95%-KI: 0,64-0,96). Höhere Vitamin-D-Werte sind somit signifikant mit besseren Überlebenschancen und geringeren Tumordicken vergesellschaftet.

Nürnberg B., 2009 (Ort: Deutschland 47-55°N): In den Monaten Oktober bis April wurden im Zeitraum von 1997 bis 2007 205 Patienten mit 141 gesunden Kontrollen verglichen. Die Serumspiegel waren bei Patienten mit Melanom im Stadium IV im Vergleich zu Patienten mit Melanom im Stadium I signifikant reduziert. Es wurde ein Trend zu einer größeren Tumordicke der primären kutanen Melanome bei Patienten mit niedrigen Serumsiegeln (<10 ng/ml) beobachtet (mediane Dicke: 2,55 mm) im Vergleich zu denen mit Serumsiegeln >20 ng/ml (mediane Dicke: 1,5 mm), obwohl dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war. Die Patienten mit niedrigen Serumsiegeln (<10 ng/ml) entwickelten nicht-signifikant früher Fernmetastasen (24,37 Monate) im Vergleich zu denen mit Serumsiegeln >20 ng/ml (29,47 Monate). Die Prävalenz des Vitamin-D-Mangels ist bei Melanom-Patienten mit 78,1% angegeben und bei den Kontrollpersonen mit 63,1%. Die medianen Serumsiegel waren bei den Melanom-Patienten (14,3 ng/ml) im Vergleich zu den Kontrollpersonen (15,6 ng/ml) leicht niedriger, aber nicht signifikant. Bei den Patienten wurde zum Diagnosezeitpunkt der Vitamin-D-Spiegel bestimmt.

Ogbah Z., 2013 (Ort: Spanien, Barcelona/nördliches Spanien: 40-43°N): Zum Diagnosezeitpunkt oder bis zu 3 Monate danach, wurden im Zeitraum von 2004 bis 2008 die Vitamin-D-Serumsiegel von 81 Patienten untersucht. 68% der Patienten wiesen unzureichende Spiegel (<25 ng/ml) auf. Herbst- und Wintermonate sowie ein heller Hauttyp waren mit einem Vitamin-D-Mangel verbunden. Die Probenahmezeit zeigte sich als einziger unabhängiger Prädiktor für den Vitamin-D-Spiegel. Bezüglich des Prognosemarkers Breslow-Dicke, zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zum Vitamin-D-Spiegel.

Randerson-Moor J., 2009 (Ort: Yorkshire/Nordengland 53-56°N): Im Zeitraum von September 2000 bis Dezember 2006 wurden 1043 Melanomapatienten eingeschlossen mit zum Diagnosezeitpunkt (oder bis zu 6 Monate danach) vorliegenden Vitamin-D-Serumbestimmungen. Die Serum-Vitamin-D-Spiegel waren invers mit der Tumor-Dicke korreliert. Dünnere Tumore sind signifikant mit höheren Serumsiegeln assoziiert.

Saiag P., 2015 (Ort: Paris/Frankreich 48°N): Die Ausgangswerte des Vitamin-D-Siegels bei 1171 Melanomapatienten wurden im September 2003 bis Dezember 2008 rekrutiert. Die Vitamin-D-Level korrelierten invers mit prognostischen Faktoren des Melanoms: AJCC-Stadium, Breslow-Dicke, Ulzerationsstatus. Im Follow-Up zeigte sich durch Sensitivitätsanalysen, dass Variationen im Vitamin-D-Spiegel ein unabhängiger prognostischer Marker im Verlauf der

Melanomerkrankung sind – nicht aber die Spiegel zum Diagnosezeitpunkt auf die Prognose schließen.

Skaaby T., 2014 (Ort: Region Kopenhagen, Dänemark 54-58°N): Bei 12204 Studienteilnehmern (mediane Follow-Up-Dauer: 11,3 Jahre) waren die Baseline-Vitamin-D-Spiegel verfügbar in dieser prospektiven Kohortenstudie. 56 Studienteilnehmer erkrankten im Studienverlauf an einem Malignen Melanom. 3 unabhängige Studien wurden herangezogen, um genügend Rohdaten zur Analyse nutzen zu können mit folgenden Studienzeiträumen: Monica10 study (1993–1994), Inter99 (1999-2001), Health2006 (2006-2008). Pro 4 ng/ml-Anstieg an Serum-Vitamin-D ergab sich adjustiert eine HR von 1,06 (0,95-1,17). Somit wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und dem Risiko zur Krebsentstehung eines Malignen Melanoms.

Spath L., 2016 (Ort: Italien 35-47°N): In einer Kohorte von 105 Melanompatienten wurden die Baseline-Serum-Vitamin-D-Spiegel gemessen. Weiterhin waren Daten zu Breslow-Dicke, histologischem Subtyp und Sentinellymphknotenbefall vorhanden. 99 der 105 Melanompatienten wiesen insuffiziente Vitamin-D-Spiegel auf (<30 ng/ml). Da die Studie ein Vitamin-D-Präparat gegen Melanomzellen in vitro und in vivo testet, wurden nur die zum Diagnosszeitpunkt bestimmten Daten untersucht. Die Vitamin-D-Werte wurden außerdem mit einer Kontrollgruppe von 101 dem Alter und Geschlecht gematchten Teilnehmern verglichen (aus der selben geograph. Region).

Stenohjem J., 2020 (Ort: Norwegen 57-71°N): In dieser Fall-Kontrollstudie wurden 708 Melanompatienten mit 708 gesunden Kontrollen anhand ihrer Baseline-Vitamin-D-Werte verglichen im Zeitraum 2016/17. Der durchschnittliche Spiegel zu Beginn war bei Melanom-Fällen signifikant höher als bei Kontrollgruppen (29,56 vs. 28,32 ng/ml; $p = 0,03$). Das HR für Melanomrisiko ist mit 1,01 (95% CI: 0,99, 1,04) pro Vitamin-D-Serumspiegelerhöhung um 2 ng/ml angegeben. In nicht-linearen Analysen, zeigte sich jedoch ein reduziertes Melanomrisiko für Level von 24-34 ng/ml. Die Daten lieferten keinen überzeugenden Nachweis für einen Zusammenhang zwischen Vitamin-D und dem Melanomrisiko insgesamt. Serumspiegel im mittleren Bereich könnten mit einem reduzierten Risiko assoziiert sein, wobei diese Assoziation möglicherweise durch den BMI vermittelt wird, einen gesünderen Lebensstil mit ausreichender Aufnahme von Vitamin D über die Nahrung und moderater UV-Exposition.

Timerman D., 2016 (Ort: USA 29-43°N): Im Zeitraum von Januar 2007 bis Juni 2013 wurden 252 Melanompatienten mit vorliegenden Vitamin-D-Werten (gemessen innerhalb eines Jahres

nach Diagnose) eingeschlossen und die folgenden Daten erhoben: Alter, Geschlecht, Breslow-Dicke, Ulzerationsstatus, Stadium, Mitoserate und LDH-Wert. Signifikant zeigte sich bei Vitamin-D-Mangel eine Verschlechterung der Prognose, wie auch bei höherem Stadium, Mitoserate und Ulzerationen. Bei Patienten im Stadium 4, zeigte sich eine signifikant erhöhte melanom-spezifische Sterblichkeit. Das klinische Outcome von Melanompatienten mit Vitamin-D-Mangel war signifikant reduziert im Vergleich zu jenen ohne Mangel.

Van der Pols J., 2013 (Ort: Australien 10-39°S): Prospektiv wurde die Inzidenz von Hautkrebs über einen Zeitraum von 11 Jahren nach der Bestimmung des Ausgangs-Vitamin-D-Spiegels bei 1.191 Erwachsenen analysiert und mithilfe multivariabler logistischer Regressionsanalysen ausgewertet. Teilnehmer mit Vitamin-D-Konzentrationen über 30 ng/ml im Vergleich zu denen unter 30 ng/ml entwickelten häufiger Basalzellkarzinome (OR = 1,51; 95%-KI: 1,10-2,07; p = 0,01) und Melanome (OR = 2,71; 95%-KI: 0,98-7,48; p = 0,05), seltener Plattenepithelkarzinomen (OR = 0,67; 95%-KI: 0,44-1,03; p = 0,07). Der Vitamin-D-Status korrelierte nicht mit der Inzidenz von Hautkrebs, wenn die Teilnehmer anhand der Kategorie 20 ng/ml-Vitamin-D in über oder darunter eingeteilt wurden. Die Ergebnisse deuten nicht darauf hin, dass die karzinogene Wirkung hoher Sonnenexposition durch einen hohen Vitamin-D-Status ausgeglichen werden kann. Hohe Sonnenexposition sollte vermieden werden, um einen hohen Vitamin-D-Status zu erreichen. Die zugrundeliegenden Vitamin-D-Werte wurden im August 1996 bestimmt. Der Follow-Up-Zeitraum beläuft sich auf 11 Jahre.

Vojdeman F., 2019 (Ort: Region Kopenhagen, Dänemark 54-58°N): In dieser Kohortenstudie lagen die Vitamin-D-Werte von 217.244 Individuen des primären Gesundheitssektors in Dänemark im Zeitraum von April 2004 bis Januar 2010 vor (Follow-Up-Endpunkt 31.12.2014). Bei den Melanomfällen lagen die Baseline-Werte vor. Die Studienpopulation hatte einen durchschnittlichen Vitamin-D-Spiegel von 18,4 ng/ml (SD: 11,9 ng/ml). Die 684 Melanomfälle lagen bei 22,8 ng/ml (10,1 ng/ml). Höhere Vitamin-D-Spiegel wurden mit einer höheren Inzidenz von nicht-melanomartigem Hautkrebs (HR 1,09 [1,09-1,1]) und Melanom (HR 1,1 [1,08-1,13]) in Verbindung gebracht. In der Studie zeigen sich keine Zusammenhänge zwischen den Vitamin-D-Spiegeln und der Inzidenz mehrerer wichtiger Krebsarten, jedoch zeigen sich höhere Spiegel mit einer höheren Inzidenz von Haut-, Prostata- und hämatologischen Krebserkrankungen sowie mit einer niedrigeren Inzidenz von Lungenkrebs.

Wyatt C., 2015 (Ort: Brisbane/Australien 27,5°S): Zum Diagnosezeitpunkt wurden die Vitamin-D-Spiegel von 100 Melanompatienten betrachtet und auf einen möglichen Zusammenhang

zur Breslow-Dicke (Kategorien: $>/< 0,75$ mm), Clark-Level (2-5 vs. 1) und Mitoserate untersucht – Zeitraum der Rekrutierung: 1.7.2010 – 27.7.2011. Serumwerte <20 ng/ml (im Vergleich zu ≥ 20 ng/ml) wurde mit einem fast vierfachen Anstieg des Risikos für das Vorhandensein eines dickeren Tumors assoziiert (adjustiertes OR = 3,82, 95%-KI: 1,03 - 14,14; $p = 0,04$, adjustiert für Alter, Geschlecht, Hauttyp, BMI und Jahreszeit bei der Diagnose). Es gab keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Clark-Level oder dem Vorhandensein von Mitosen. Serumwerte im obersten Quartil ($\geq 27,92$ ng/ml) waren nicht mit einer günstigeren Prognose assoziiert. Ein Vitamin-D-Mangel zum Zeitpunkt der Melanomdiagnose ist mit dickeren Tumoren verbunden, die eine ungünstigere Prognose haben. Wenn bei dieser Bevölkerungsgruppe Vitamin-D-Spiegel von 20 ng/ml oder höher gewährleistet werden, könnten potenziell 18% der Melanome eine Breslow-Dicke von $<0,75$ mm anstelle von $\geq 0,75$ mm aufweisen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass zwischen der ersten publizierten Studie von 2009 und der zuletzt veröffentlichten Studie von 2021 ein Abstand von 12 Jahren liegt. Drei Studien wurden in Nordamerika durchgeführt; eine Studie in Südamerika, drei weitere Studien in Australien. Den größten Anteil machte Europa mit 19 eingeschlossenen Studien aus. In den meisten Studien wurde nicht nach dem Geschlecht unterschieden. Ausschließlich weibliche Studienteilnehmer gab es nur in der Studie von Kwon G., 2018. In der Arbeit von Major J., 2012 wurden nur männliche Probanden untersucht.

4.3 Studienqualität

Hinsichtlich der Bewertung der Studienqualität, des Evidenzgrades und des Empfehlungsgrades erreichten die meisten Studien bei Anwendung des *Newcastle-Ottawa-Assessment-Scale* eine Punktzahl von 5 oder mehr von maximal 9 Punkten. Mit 5 Punkten erreichten Kwon G., 2018 eine noch ausreichende Qualität (siehe Tabelle 3). Die 25 von 26 Studien mit Evidenzgraden über 5 legen eine hohe Qualität und eine gute Grundlage für die Auswertung und die Verlässlichkeit der Ergebnisse nahe. Wir führten eine Einteilung des Risikos für Verzerrung anhand der NOS mit folgenden Kategorien ein: ≥ 5 als geringes Risiko für Verzerrung, <5 als hohes Risiko für Verzerrung. Alle Studien wurden individuell nach den Vorgaben des *Oxford Centre for Evidence-based Medicine* beurteilt, der Evidenzgrad der meisten Studien liegt auf dem Niveau 3b mit einem Empfehlungsgrad von B (vgl. Kap. 3.3). Die eingeschlossenen

Studien sind mehrheitlich individuelle Fall-Kontroll-Studien (Niveau 3b) oder individuelle Kohortenstudien (2b), mit dem Empfehlungsgrad B (Higgins et l., 2019; GRADE, 2007).

Erstautor	Qualität nach NOS	Evidenzniveau nach OCEBM	Empfehlungsgrad nach OCEBM	Verzerrungspotenzial: ≥ 5 niedrig, < 5 hoch
Bade B., 2014	8	3b	B	niedrig
Befon A., 2019	7	2b	B	niedrig
Cattaruzza M., 2019	8	3b	B	niedrig
Davies J., 2011	6	3b	B	niedrig
Ene C., 2015	8	3b	B	niedrig
Fang S., 2016	8	2b	B	niedrig
Gambichler T., 2013	8	2b	B	niedrig
Johansson H., 2021	8	2b	B	niedrig
Kwon G., 2018	5	3b	B	niedrig
Lim A., 2017	7	2b	B	niedrig
Lipplaa A., 2018	8	2b	B	niedrig
Lombardo M., 2021	7	3b	B	niedrig
Major J., 2012	8	3b	B	niedrig
Navarette-Dechent C., 2017	9	3b	B	niedrig
Newton-Bishop J., 2009	8	2b	B	niedrig
Nürnberg B., 2009	7	3b	B	niedrig
Ogbah Z., 2013	8	2b	B	niedrig
Randerson-Moor J., 2009	8	2b	B	niedrig
Saiag P., 2015	8	2b	B	niedrig
Skaaby T., 2014	8	2b	B	niedrig
Spath L., 2016	6	3b	B	niedrig
Stenehjem J., 2020	8	3b	B	niedrig
Timerman D., 2016	7	2b	B	niedrig
Van der Pols J., 2013	7	2b	B	niedrig
Vojdeman F., 2019	9	2b	B	niedrig
Wyatt C., 2015	8	2b	B	niedrig

Tab. 3: Qualitätsbeurteilung der Studien und Einschätzung der Verzerrung

Das sich daraus ergebende durchschnittliche Evidenzlevel jeder einzelnen Analyse stellt sich wie folgt dar:

Analyse zum Melanomrisiko anhand der SMD: Evidenzlevel 3b; Analyse zum Melanomrisiko anhand der OR: 3b; Analyse zur Prognose (Breslow-Dicke) anhand der SMD: Evidenzlevel 2b; Analyse zur Prognose (Breslow-Dicke) anhand der OR: Evidenzlevel 2b; Analyse zur Prognose (Mitoserate) anhand der SMD: Evidenzlevel 2b; Analyse zur Prognose (Mitoserate) anhand der OR: Evidenzlevel 2b; Analyse zur Prognose (Ulzerationsstatus) anhand der SMD: Evidenzlevel 2b; Analyse zur Prognose (Tumorstadium) anhand der SMD: Evidenzlevel 2b; Analyse zur Prognose (Tumorstadium) anhand der OR: Evidenzlevel 3b.

Daraus lässt sich ableiten, dass wir insgesamt mit Beobachtungsstudien arbeiteten und groß angelegte Interventionsstudien (Evidenzlevel 1-2a) nötig wären, um von einem tatsächlichen kausalen Zusammenhang sprechen können, und nicht lediglich von einer Assoziation hinsichtlich Vitamin D und Melanomrisiko und -prognose. Mit welchen Methoden aus Beobachtungsstudien tatsächlich Kausalität begründet werden kann, ist noch Gegenstand aktueller Forschung (Gianicolo et al., 2020).

4.4 Metaanalysen

4.4.1 Melanomrisiko: Metaanalyse der mittleren Vitamin-D-Werte

In dieser Analyse werden 13 Studien hinsichtlich der mittleren Vitamin-D-Serumwerte von Melanom-Patienten und gesunden Kontrollen verglichen. Der Mittelwert lag bei 19,9 ng/ml [95%-KI: 17,27; 22,52] für die Melanomkranken und bei 23,5 ng/ml [95%-KI: 20,25; 26,81] für die gesunden Kontrollen.

Für die standardisierte Mittelwertdifferenz ergab sich ein Wert von -0,4 [95%-KI: -0,74; -0,06] mit einem p-Wert von 0,02. Das bedeutet, dass die mittleren Vitamin-D-Werte von Melanompatienten signifikant niedriger sind als von gesunden Kontrollen. Der Unterschied der Vitamin-D-Werte lässt sich als gering bewerten nach Cohen (Cohen, 1988). Das entspricht etwa einem Unterschied von -4,6 ng/ml [95%-KI: -8,5; -0,7] beim Vergleich von Melanompatienten mit gesunden Kontrollen.

Der Heterogenitätstest Cochran's Q zeigt mit 402,5 ($df = 12$), und dem p-Wert $< 0,0001$ statistisch signifikante Heterogenität in den Studien an. Die Heterogenität wurde mit dem I^2 -Test quantifiziert und liegt bei 97.64%, was für eine hohe Heterogenität zwischen den Studien spricht bzw. starke Variabilität in den Effekten aufgrund von Heterogenität. Dies erklärt die Verwendung des Modells für gemischte Effekte. Das Risiko für Publikationsbias wurde durch den Egger-Test und Betrachtung der Funnel-Plots ausgewertet. Der Egger-Test lieferte einen p-Wert von 0,04 und deutet damit eine mögliche Publikationsverzerrung an. Aufgrund der deutlich erhöhten Fehleranfälligkeit von Egger-Tests zur SMD, führten wir nach dem Pustejovsky-Rodgers-Ansatz den Test erneut mit einem modifizierten Standardfehler durch. Dieses Ergebnis wird als das zu wertende Ergebnis betrachtet und deutet mit einem p-Wert von 0,15 keine Publikationsbias an. Die folgende Tabelle zeigt die für die statistische Auswertung herangezogenen Daten. Aus diesen Variablen wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz berechnet.

Erstautor	Fälle (ng/ml)	SD (ng/ml)	N	Kontrol- len (ng/ml)	SD (ng/ml)	N	NOS	Ort	Ge- schlecht
Bade B., 2014	15,1	10,10	324	18,8	11,1	141	8	MEU	m./w.
Befon A., 2019	20,6	12,20	99	24,7	14,8	97	7	SEU	m./w.
Catta- ruza M., 2019	19,2	7,60	137	28,3	7,6	99	8	SEU	m./w.
Davies J., 2011	21,4	8,80	880	23	7,8	194	6	NEU	m./w.
Ene C., 2015	15,9	11,80	88	26,8	14,4	88	8	SEU	m./w.
Lom- bardo M., 2021	19,6	8,30	154	29,7	11	125	7	SEU	m./w.
Major J., 2012	13,3	8,80	92	12,7	8,2	276	8	NEU	m.
Nava- rette-De- chent C., 2017	22,8	6,00	40	24,1	6,9	56	9	AM	m./w.
Nürnberg B., 2009	16,9	9,30	205	18,8	11,1	141	7	MEU	m./w.
Skaaby T., 2014	23,8	11,20	56	20,8	10,6	10485	8	NEU	m./w.
Spath L., 2016	17,6	7,00	105	31	8,2	101	6	SEU	m./w.
Steneh- jem J., 2020	29,6	19,20	607	28,8	18,5	607	8	NEU	m./w.
Vojde- man F., 2019	22,8	10,10	684	18,4	11,9	216560	9	NEU	m./w.

(NEU: Nordeuropa, MEU: Mitteleuropa, SEU: Südeuropa, AM: Amerika)

Tab. 4: Vergleich der Mittelwerte der Melanompatienten und gesunden Kontrollen

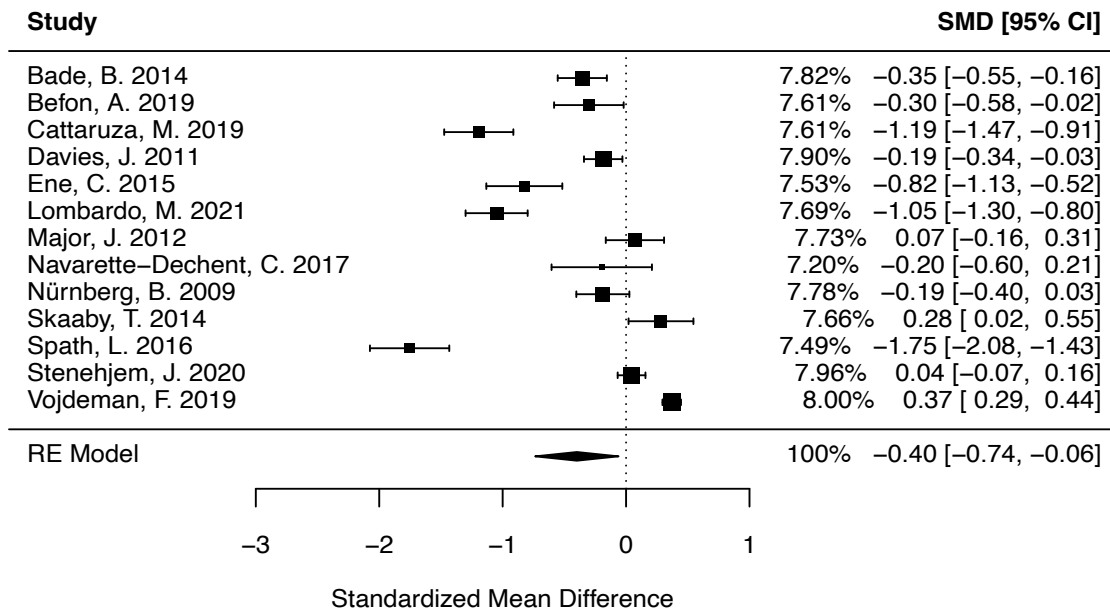


Abb. 4: Forest Plot – Metaanalyse der Vitamin-D-Mittelwerte

Dem Forest-Plot lässt sich entnehmen, dass Melanom-Patienten einen signifikant niedrigeren Vitamin-D-Serumwert im Vergleich zu den gesunden Kontrollen aufweisen: -0,4 [95%-KI: -0.74, -0.06]. In ng/ml ergibt das etwa einen Unterschied von -4,6 ng/ml [95%-KI: -8,5; -0,7].

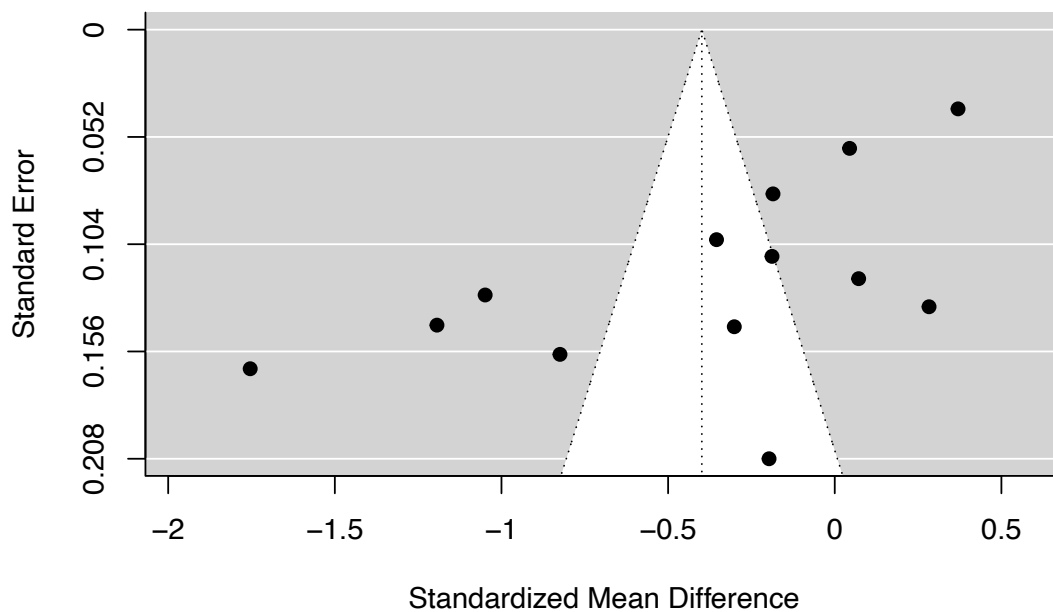


Abb. 5: Funnel Plot – Metaanalyse der Vitamin-D-Mittelwerte

Für die Metaanalyse der Mittelwerte ist hier der Funnel-Plot dargestellt. Auf der x-Achse ist das standardisierte Effektmaß (SMD) aufgetragen und auf der y-Achse finden sich die Standardfehler. Jeder Punkt steht für eine separate Studie. Der Funnel-Plot in Kombination mit dem modifizierten Egger-Test, der die Asymmetrie des Funnel Plots betrachtet, bestätigt keinen Anhalt für Publikationsverzerrung.

Aufgrund der festgestellten Heterogenität schlossen wir eine Sensitivitätsanalyse an und führten Moderationsanalysen durch (s. Anhang). Kam es zu Signifikanz schlossen wir eine Subgruppenanalyse für den jeweiligen Moderator an. Die Moderatorvariablen waren: 1. die Studienqualität (NOS), 2. die geographische Lage und 3. das Geschlecht. Signifikant wurde die Moderationsanalyse der geographischen Lage ($p\text{-Wert} < 0,0001$). Das Bestimmtheitsmaß R^2 , das beschreibt wie gut die Moderation (also unser Modell zur geographischen Lage) die Variation der abhängigen Variable (SMD zwischen den Studiengruppen) erklärt, ist mit 67,4% angegeben. Das bedeutet, dass 67,4% der Variation der SMD durch die geographische Lage entsteht. Die geographische Lage wurde aufgrund der verfügbaren Studien für diese Analyse wie folgt unterschieden: Amerika, nördliches Europa, südliches Europa und Mitteleuropa. Für jede dieser Subgruppen erfolgte eine getrennte Analyse, wobei sich für die Studien aus Südeuropa und Mitteleuropa signifikante Effektschätzer zeigten: SMD für Südeuropa: -1,02 (95%-KI: -1,48; -0,56) und Mitteleuropa: -0,28 (95%-KI: -0,44; -0,11). Die betroffenen 5 südeuropäischen Studien sind Cattaruza M., 2019; Ene C., 2015; Spath L., 2016; Lombardo M., 2021 und Befon A., 2019. Die betroffenen 2 mitteleuropäischen Studien sind: Bade B., 2014 und Nürnberg B., 2009. Das zeigt, dass der Vitamin-D-Spiegel bei Melanomkranken gegenüber gesunden Kontrollen besonders innerhalb Südeuropas noch stärker voneinander abweicht.

4.4.2 Melanomrisiko: Metaanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml

In dieser Analyse zum Vitamin-D-Status <20 ng/ml werden Zusammenhänge bezüglich eines tatsächlichen Vitamin-D-Mangels, definiert mit einem Serumwert von <20 ng/ml, betrachtet. In diese Metaanalyse wurden 11 Studien eingeschlossen, welche auf einen Vitamin-D-Status <20 ng/ml (Vitamin-D-Mangel) in der Gruppe der Melanompatienten und der Kontrollen untersuchen. Die gepoolte Odds Ratio ergab 1,79 (95%-KI: 0,95; 3,37) mit einem p -Wert von 0,07. Aus dem Ergebnis der Metaanalyse lässt sich ableiten, dass Patienten mit einem Vitamin-

D-Status <20 ng/ml / Vitamin D Mangel nicht signifikant häufiger an einem Melanom erkranken als Patienten ohne Vitamin-D-Mangel: OR 1,79 (95%-KI: 0,95; 3,37). Der Heterogenitätstest Cochran's Q zeigt mit 124,3 (df = 10) und dem dazugehörigen p-Wert <0,0001 statistisch signifikante Heterogenität in den Studien an. Die Heterogenität wurde mit dem I²-Test quantifiziert und liegt bei 93,87%, was für eine hohe Heterogenität zwischen den Studien spricht bzw. starke Variabilität in den Effekten aufgrund von Heterogenität. Dies rechtfertigt die Verwendung des Modells mit gemischten Effekten. Nach Durchführung des Egger-Tests (p-Wert = 0,58) ergab sich kein Anhalt für signifikante Publikationsverzerrung in der Analyse. Die extrahierten Daten zur Risiko-Analyse sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Erstautor	OR	KI (UG)	KI (OG)	N	NOS	Ort	Geschlecht
Bade B., 2014	1,03	0,69	1,56	465	8	MEU	m./w.
Befon A., 2019	1,28	0,73	2,25	196	7	SEU	m./w.
Cattaruzza M., 2019	11,08	5,76	21,30	236	8	SEU	m./w.
Ene C., 2015	12,37	5,73	26,71	176	8	SEU	m./w.
Kwon G., 2018	0,56	0,38	0,82	1436	5	AM	w.
Lombardo M., 2021	4,10	2,38	7,08	279	7	SEU	m./w.
Major J., 2012	0,71	0,41	1,21	368	8	NEU	m.
Navarette-Dechent C., 2017	1,47	0,61	3,54	96	9	AM	m./w.
Nürnberg B., 2009	2,08	1,29	3,34	346	7	MEU	m./w.
Stenehjem J., 2020	0,96	0,72	1,28	1416	8	NEU	m./w.
Van der Pols J., 2013	0,74	0,21	2,60	1191	7	AUS	m./w.

(NEU: Nordeuropa, MEU: Mitteleuropa, SEU: Südeuropa, AM: Amerika, AUS: Australien)

Tab. 5: Vergleich des Erkrankungsrisikos für Melanom bei Patienten mit vs. ohne einen Vitamin-D-Mangel

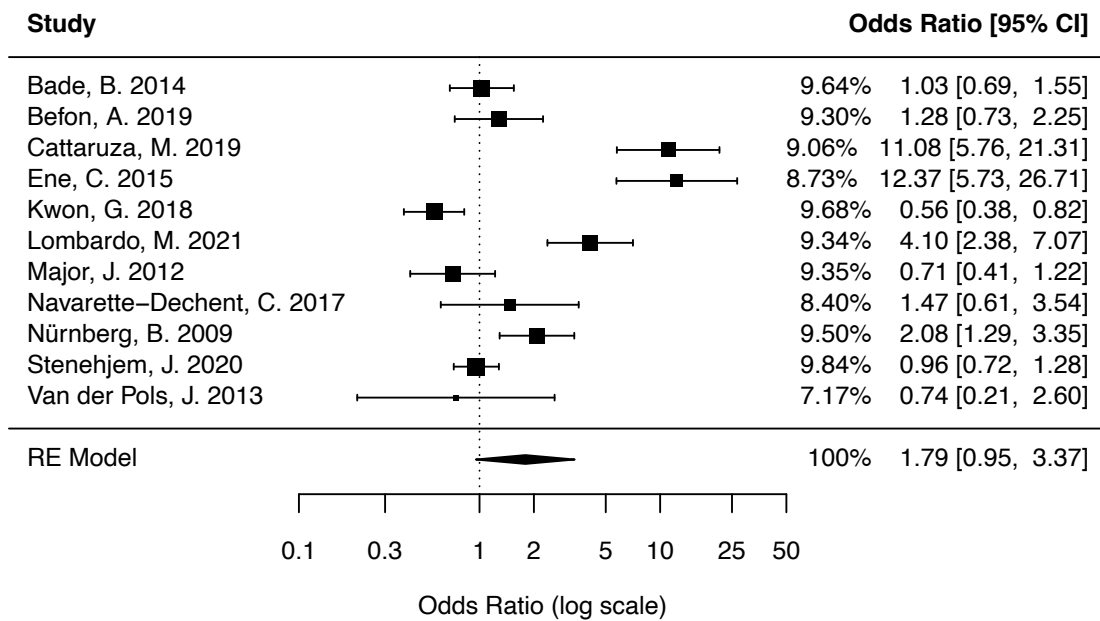


Abb. 6: Forest Plot – Metaanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml

11 Studien wurden untersucht. Melanompatienten und gesunde Kontrollen wurden hinsichtlich der Prävalenz eines Vitamin-D-Status <20 ng/ml verglichen. Es wurde das Modell mit gemischten Effekten verwendet. Es ergab sich eine gepoolte OR von 1,79 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,95-3,37. Daraus lässt sich ableiten, dass Patienten mit Vitamin-D-Mangel 1,79-fach häufiger an einem MM erkranken als Patienten ohne Vitamin-D-Mangel, dieser Unterschied jedoch statistisch nicht signifikant ist.

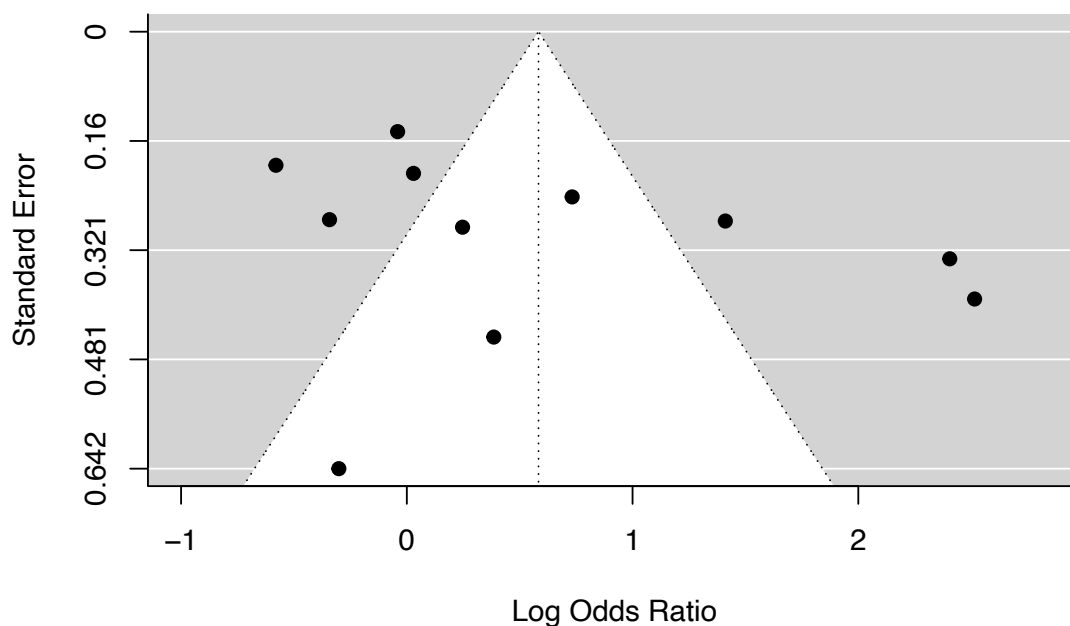


Abb. 7: Funnel Plot – Metaanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml

Auf der X-Achse des Funnel-Plots wird das Ergebnis der Metaanalyse ($n = 11$ Studien) des Vitamin-D-Status <20 ng/ml als Log Odds Ratio abgebildet und auf der Y-Achse finden sich die Standardfehler. Jede Studie wird als Punkt markiert und ihr logarithmierter Risikoschätzer gegen ihren Standardfehler aufgetragen. Die annähernd symmetrische Verteilung der Studien spricht gegen eine Publikationsverzerrung in der Metaanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml (auch bestätigt durch den Egger-Test).

Aufgrund der festgestellten Heterogenität schlossen wir eine Sensitivitätsanalyse an und führten Moderationsanalysen durch (s. Anhang). Kam es zu Signifikanz schlossen wir eine Subgruppenanalyse an. Die Moderatorvariablen waren: 1. die Studienqualität (NOS), 2. die geographische Lage und 3. das Geschlecht. Signifikant wurde die Moderationsanalyse der geographischen Lage ($p = 0,03$). Das Bestimmtheitsmaß R^2 , das beschreibt wie gut die Moderation (also unser Modell zur geographischen Lage) die Variation der abhängigen Variable (OR zwischen den Studiengruppen) erklärt, ist mit 44,61% angegeben. Das bedeutet, dass 44,61% der Variation der OR durch die geographische Lage entsteht. Die geographische Lage wurde für diese Analyse wie folgt unterschieden: Amerika, nördliches Europa, südliches Europa, Mitteleuropa und Australien. Für jede dieser Subgruppen erfolgte eine getrennte Metaanalyse, wobei sich für die südeuropäischen Studien eine hohe Signifikanz zeigte ($p = 0,013$). Die betroffenen 4 Studien sind Cattaruzza M., 2019; Ene C., 2015; Lombardo M., 2021 und Befon A., 2019. Es zeigte sich für den Effektschätzer OR bei den südeuropäischen Studien ein Wert von 5,08 (95%-KI: 1,8; 14,33). Das bedeutet, dass der Zusammenhang von Vitamin-D-Mangel und Melanomrisiko noch ausgeprägter ist in dieser Subgruppe und hier ein signifikantes Ergebnis vorliegt. Die Chance an einem Melanom zu erkranken, ist also in Südeuropa scheinbar noch stärker assoziiert mit dem Risikofaktor Vitamin-D-Mangel.

4.4.3 Prognose des Melanoms: Metaanalysen

Die mittleren Vitamin-D-Werte von Melanompatienten (gemessen bis max. 12 Monate nach Diagnose) wurden hinsichtlich folgender prognostischer Faktoren des Melanoms verglichen: Breslow-Tumordicke, Ulzerationsstatus, Mitoserate und Melanomstadium. Für jeden Prognosefaktor wurde eine getrennte Metaanalyse durchgeführt.

Weiterhin wurde der Vitamin-D-Status <20 ng/ml (Vitamin-D-Mangel) von Melanompatienten (Bestimmung innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose) auf einen möglichen

Zusammenhang zu den prognostischen Faktoren Breslow-Tumordicke, Mitoserate und Melanomstadium untersucht. Für jeden Prognosefaktor wurde eine getrennte Metaanalyse durchgeführt.

4.4.4 Analyse zur Tumordicke und mittlere Vitamin-D-Werte:

Die Vitamin-D-Serumwerte der Melanopatienten wurden in 9 Studien für Tumore mit der Dicke $>1\text{mm}$ und $\leq 1\text{mm}$ gegenübergestellt. Der Mittelwert für die Melanomkranken mit ($\leq 1\text{mm}$) lag bei 21,63 [95%-KI: 18,91; 24,34] und für die Melanomkranken mit $>1\text{mm}$ bei 19,64 [95%-KI: 16,47; 22,82]. Um zu ermitteln, ob bei Patienten mit dickeren bzw. dünneren Tumoren ein signifikanter Zusammenhang zu den Vitamin D Werten vorliegt, wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz gebildet für die Kategorien $>1\text{mm}$ vs. $\leq 1\text{mm}$. Für die standardisierte Mittelwertdifferenz ergibt sich ein Wert von -0,14 [95%-KI: -0,22; -0,7] mit einem p-Wert von 0,0002. Das bedeutet, dass die Vitamin-D-Werte für Melanopatienten mit dickeren Tumoren ($>1\text{mm}$) signifikant niedriger sind als die Werte von Melanopatienten mit einer Tumordicke $\leq 1\text{mm}$. Der Unterschied lässt sich nach Cohen als gering bewerten (Cohen, 1988). In ng/ml ergibt das etwa einen Unterschied von -1,4 ng/ml [95%-KI: -2,2; -0,7] beim Vergleich der Gruppen $>1\text{mm}$ vs. $\leq 1\text{mm}$ Tumordicke.

Der Heterogenitätstest Cochran's Q zeigt mit 10,8 (df = 8) und dem dazugehörigen p-Wert 0,21 keine statistisch signifikante Heterogenität in den Studien an. Das I^2 -Maß quantifiziert die Heterogenität mit 34,6%. Das Modell für gemischte Effekte wurde angewendet. Der Egger-Test lieferte einen p-Wert von 0,7, lässt jedoch keine verlässliche Schlussfolgerung zur Verzerrung aufgrund der geringen Studienzahl (<10) zu. Tabelle 6 zeigt die für die statistische Auswertung herangezogenen Daten zur Berechnung der SMD.

Erstautor	MW ($\leq 1\text{mm}$)	SD ($\leq 1\text{mm}$)	N ($\leq 1\text{mm}$)	MW ($>1\text{mm}$)	SD ($>1\text{mm}$)	N ($>1\text{mm}$)	NOS	Ort	Geschlecht
Fang S., 2016	26,51	8,30	409	24,17	7,88	519	8	AM	m./w.
Gambichler T., 2012	15,10	13,10	367	10,50	11,00	371	8	MEU	m./w.
Lim A., 2017	26,80	10,48	54	23,04	8,69	55	7	AUS	m./w.
Lombardo M., 2021	21,10	8,20	83	17,80	8,10	65	7	SEU	m./w.

Newton-Bishop J., 2009	22,10	9,30	411	20,54	8,86	719	8	NEU	m./w.
Ogbah Z., 2013	20,04	10,08	46	23,10	10,74	22	8	SEU	m./w.
Randerson-Moor J., 2009	22,20	9,10	342	20,85	8,63	477	8	AM	m./w.
Saiag P., 2015	20,77	20,96	451	18,63	20,52	675	8	MEU	m./w.
Spath L., 2017	20,02	7,70	60	18,16	6,77	45	6	SEU	m./w.

(NEU: Nordeuropa, MEU: Mitteleuropa, SEU: Südeuropa, AM: Amerika, AUS: Australien)

Tab. 6: Vergleich der Mittelwerte der Melanompatienten in den Kategorien Tumordicke: $\leq 1\text{mm}$ und $>1\text{mm}$

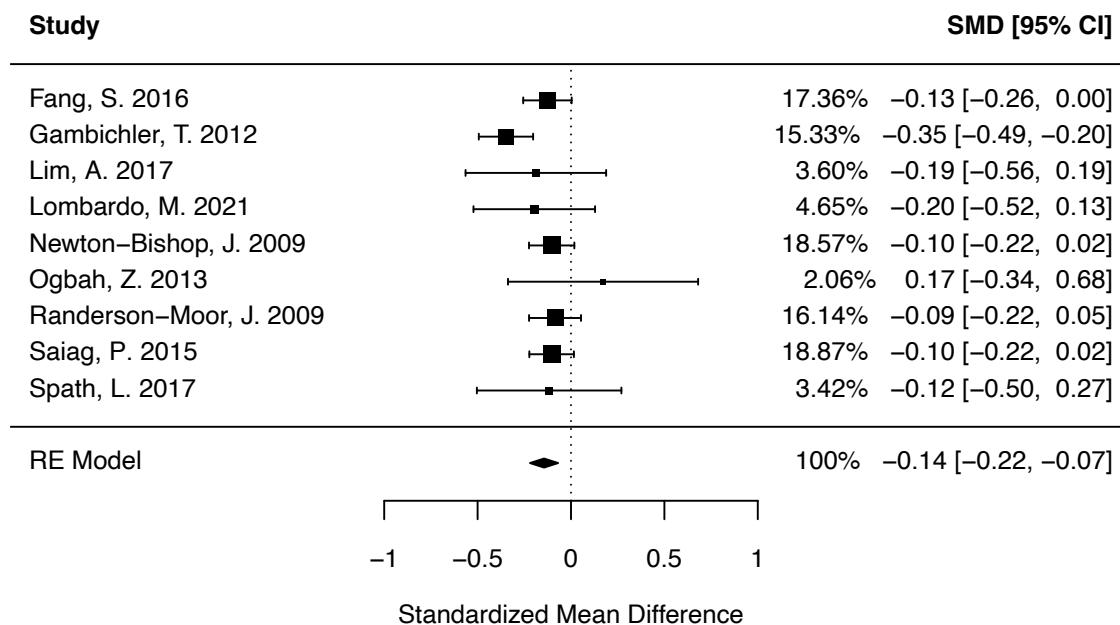


Abb. 8: Forest Plot – Metaanalyse der Vitamin-D-Mittelwerte bei Patienten mit Tumordicken: $>1\text{mm}$ vs. $\leq 1\text{mm}$

Die 9 Studien wurden hinsichtlich der standardisierten Mittelwertdifferenz der Vitamin-D-Serumwerte (in ng/ml) von Melanom-Patienten mit Tumordicken $>1\text{mm}$ vs. $\leq 1\text{mm}$ verglichen. Das „random-effects“-Modell wurde angewendet. In Abb. 8 sind rechts die einzelnen Ergebnisse der Studien als SMD mit 95%-Konfidenzintervall erkennbar. Dem Forest-Plot lässt sich entnehmen, dass Melanom-Patienten mit dicken Tumoren ($>1\text{mm}$) einen signifikant niedrigeren Vitamin-D-Serumwert im Vergleich zu den gesunden Kontrollen aufweisen, SMD: -0,14. Nach Cohen ist der Unterschied als gering zu bezeichnen (Cohen, 1988). In ng/ml ergibt

das etwa einen Unterschied von -1,4 ng/ml [95%-KI: -2,2; -0,7] beim Vergleich der Gruppen $>1\text{mm}$ vs. $\leq 1\text{mm}$ Tumordicke. Das 95%-Konfidenzintervall zeigt Signifikanz.

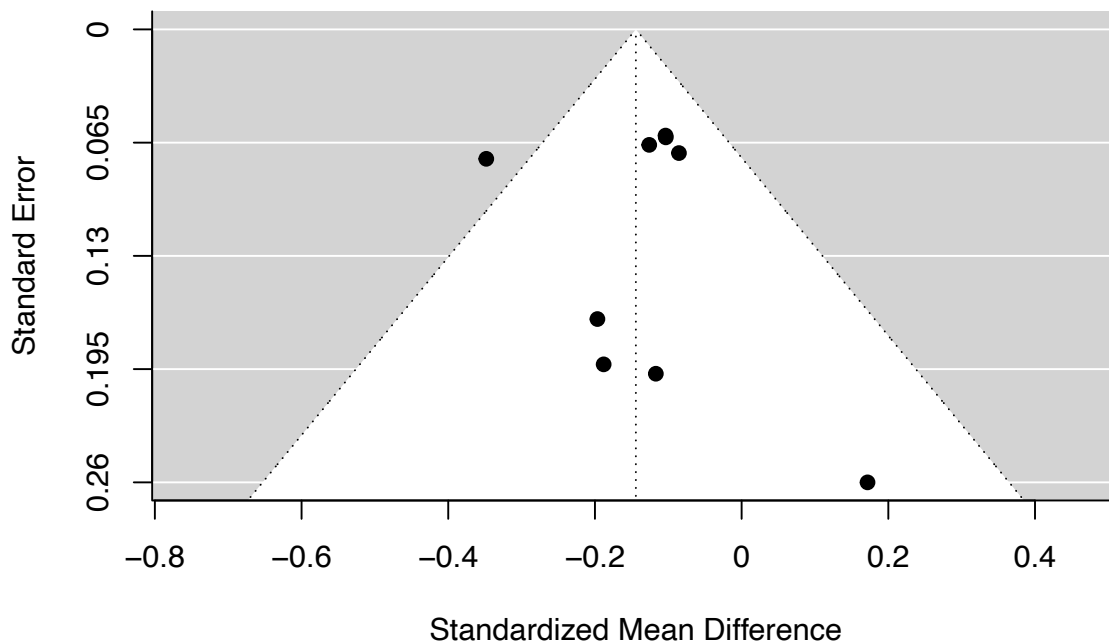


Abb. 9: Funnel Plot – Metaanalyse der Vitamin-D-Mittelwerte bei Patienten mit Tumordicken: $\leq 1\text{mm}$ vs. $>1\text{mm}$

Für die Metaanalyse der Mittelwerte ist hier der Funnel-Plot dargestellt. Auf der x-Achse ist das standardisierte Effektmaß (SMD) aufgetragen und auf der y-Achse finden sich die Standardfehler. Jeder Punkt steht für eine separate Studie. Der Funnel-Plot zeigt eine annähernd symmetrische Verteilung ohne Hinweis auf Publikationsverzerrung. Der Egger-Test, der die Asymmetrie des Funnel Plots betrachtet, bestätigt dies. Auch der Egger-Test mit modifiziertem Standardfehler zeigt keinen Hinweis auf Publikationsbias an. Dennoch lässt sich keine verlässliche Aussage zur Publikationsbias aufgrund der geringen Studienzahl (<10) treffen.

Wir schlossen eine Sensitivitätsanalyse an und führten Moderationsanalysen durch. Die Moderatorvariablen waren: 1. die Studienqualität (NOS) und 2. die geographische Lage. Es kam jedoch in beiden Analysen zu keiner Signifikanz ($p > 0,05$). Die Subgruppen für die geographische Lage waren: Amerika, nördliches Europa, südliches Europa, Mitteleuropa und Australien.

4.4.5 Analyse zum Ulzerationsstatus und mittlere Vitamin-D-Werte

Die Vitamin-D-Serumwerte der Melanompatienten wurden für ulzerierte vs. nicht-ulzerierte Tumore gegenübergestellt in 4 Studien. Der Mittelwert der Melanompatienten mit ulzeriertem Melanom lag bei 20,56 [95%-KI: 15,58; 25,54]. Der Mittelwert der Melanompatienten mit nicht-ulzeriertem Melanom lag bei 22,42 [95%-KI: 18,00; 26,84]. Um zu ermitteln, ob bei Patienten mit ulzerierten bzw. nicht-ulzerierten Tumoren ein signifikanter Zusammenhang zu den Vitamin D Werten vorliegt, wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz gebildet für die Kategorien Ulzeration ja vs. nein. Für die standardisierte Mittelwertdifferenz ergab sich ein Wert von -0,2 [95%-KI: -0,3; -0,11] mit einem p-Wert von <0,0001. Das bedeutet, dass die Vitamin-D-Werte für Melanompatienten mit Ulzeration signifikant niedriger sind als die Werten von Melanompatienten ohne Ulzeration. Der Unterschied lässt sich nach Cohen als gering bewerten (Cohen, 1988). In ng/ml ergibt das etwa einen Unterschied von -1,9 ng/ml [95%-KI: -2,85; -1,0] beim Vergleich der Gruppen ulzeriert vs. nicht ulzeriert. Der Heterogenitätstest Cochran's Q zeigt mit Q (df = 3) und dem dazugehörigen p-Wert 0,80 keine statistisch signifikante Heterogenität in den Studien an. Weitere Heterogenitätstests bestätigen dies. Das Modell für gemischte Effekte wurde angewendet. Der Egger-Test lieferte einen p-Wert von 0,96, lässt jedoch keine verlässliche Schlussfolgerung zur Verzerrung aufgrund der geringen Studienzahl (<10) zu. Die folgende Tabelle zeigt die für die statistische Auswertung herangezogenen Daten. Aus diesen Variablen wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz berechnet.

Erstautor	MW (ulzeriert)	SD (ulzeriert)	N (ulzeriert)	MW (nicht ulzeriert)	SD (nicht ulzeriert)	N (nicht ulzeriert)	NOS	Ort	Geschlecht
Fang S., 2015	24,32	8,67	176	25,49	7,93	664	8	AM	m./w.
Lipplaa A., 2018	21,96	10,58	137	24,04	11,94	151	8	SEU	m./w.
Lombardo M., 2021	17,90	7,30	23	19,90	8,50	131	7	SEU	m./w.
Saiag P., 2015	18,06	8,79	225	20,25	8,49	781	8	MEU	m./w.

(NEU: Nordeuropa, MEU: Mitteleuropa, SEU: Südeuropa, AM: Amerika, AUS: Australien)

Tab. 7: Vergleich der Mittelwerte der Melanompatienten in den Kategorien ulzeriert vs. nicht ulzerierte Tumore

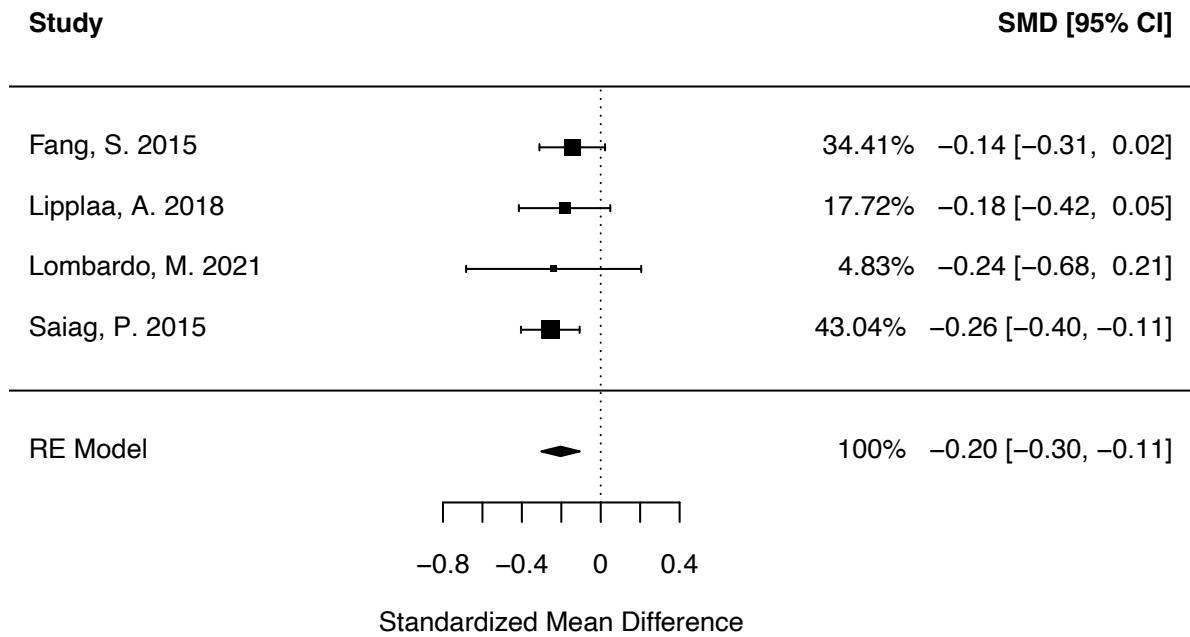


Abb. 10: Forest Plot – Metaanalyse der Vitamin-D-Mittelwerte bei Patienten mit ulzeriertem vs. nicht ulzeriertem Melanom

Die 4 Studien wurden hinsichtlich der standardisierten Mittelwertdifferenz der Vitamin-D-Serumwerte (in ng/ml) von Melanom-Patienten mit und ohne Ulzeration verglichen. Das „random-effects“-Modell wurde angewendet. Aus der Abbildung sind rechts die einzelnen Ergebnisse der Studien als SMD mit 95%-Konfidenzintervall erkennbar. Dem Forest-Plot lässt sich entnehmen, dass Melanom-Patienten mit ulzerierten Tumoren einen signifikant niedrigeren Vitamin-D-Serumwert im Vergleich zu Patienten ohne Ulzeration aufweisen: SMD: -0,2 für Ulzeration ja vs. nein. Das 95%-Konfidenzintervall von -0,3 bis -0,11 zeigt statistische Signifikanz. In ng/ml ergibt das etwa einen Unterschied von -1,9 ng/ml [95%-KI: -2,85; -1,0] beim Vergleich der Gruppen ulzeriert vs. nicht ulzeriert.

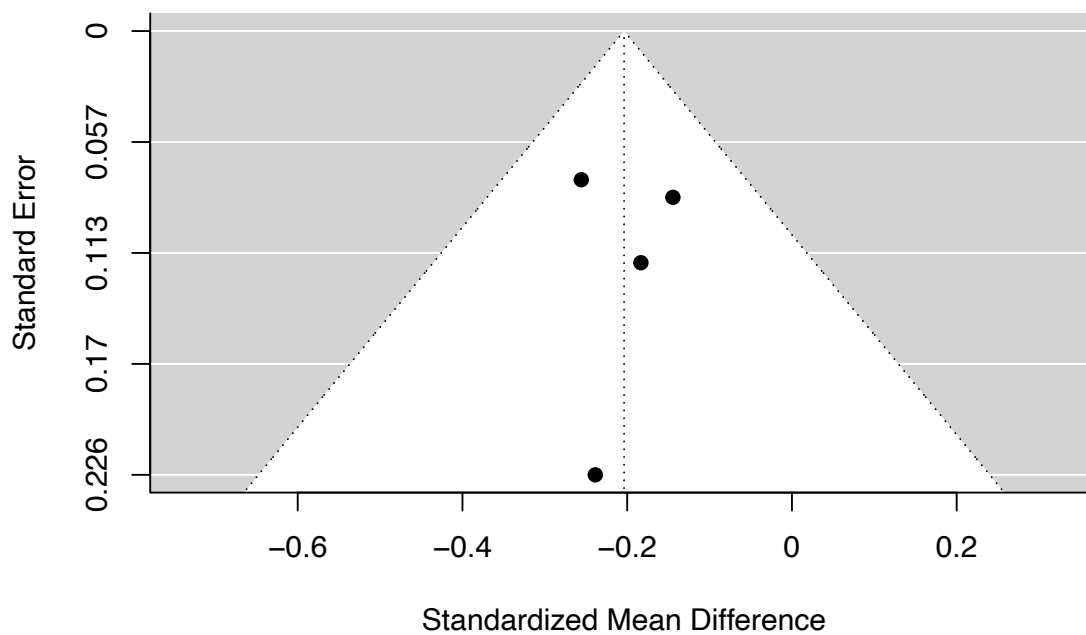


Abb. 11: Funnel Plot – Metaanalyse der Vitamin-D-Mittelwerte bei Patienten mit ulzeriertem vs. nicht ulzeriertem Melanom

Für die Metaanalyse der Mittelwerte ist hier der Funnel-Plot dargestellt. Auf der x-Achse ist das standardisierte Effektmaß (SMD) aufgetragen und auf der y-Achse finden sich die Standardfehler. Jeder Punkt steht für eine separate Studie. Der Funnel-Plot zeigt eine annähernd symmetrische Verteilung ohne Hinweis auf Publikationsverzerrung. Der Egger-Test, der die Asymmetrie des Funnel Plots betrachtet, bestätigt dies. Auch der Egger-Test mit modifiziertem Standardfehler kommt auf dasselbe Ergebnis. Dennoch lässt sich keine verlässliche Aussage zur Publikationsbias aufgrund der geringen Studienzahl (<10) treffen.

Wir schlossen eine Sensitivitätsanalyse an und führten Moderationsanalysen durch. Die Moderatorvariablen waren: 1) die Studienqualität (NOS) und 2) die geographische Lage. Es kam jedoch in beiden Analysen zu keiner Signifikanz ($p > 0,05$). Die Subgruppen für die geographische Lage waren: Amerika, nördliches Europa, südliches Europa und Mitteleuropa.

4.4.6 Analyse zur Mitoserate und mittlere Vitamin-D-Werte

In dieser Analyse werden 4 Studien hinsichtlich der mittleren Vitamin-D-Serumwerte von Melanom-Patienten mit und ohne Nachweis von Mitosen verglichen. Bei Melanompatienten ohne Mitosenachweis zeigte sich ein Mittelwert von 24,70 ng/ml [95%-KI: 20,93; 28,48]. Bei

Melanompatienten mit Mitosenachweis zeigte sich ein Mittelwert von 21,98 ng/ml [95%-KI: 16,86; 27,11]. Für die standardisierte Mittelwertdifferenz ergab sich ein Wert von -0,3 [95%-KI: -0,57; -0,02] mit einem p-Wert von 0,03. Daraus lässt sich ableiten, dass die Vitamin-D-Werte für Melanompatienten mit histologischem Nachweis von Mitosen signifikant niedriger sind als von Patienten ohne Nachweis von Mitosen. Der Unterschied ist nach Cohen als klein zu beurteilen (Cohen, 1988). In ng/ml ergibt das etwa einen Unterschied von -2,6 ng/ml [95%-KI: -0,17; -4,87] beim Vergleich der Gruppen mit Mitosen vs. ohne Mitosen.

Der Heterogenitätstest Cochran's Q zeigt mit 8,87 (df = 3) und dem dazugehörigen p-Wert 0,03 statistisch signifikante Heterogenität in den Studien an. Die Heterogenität wurde mit dem I²-Test quantifiziert und liegt bei 62,4%, d.h. knapp 2/3 der gesamten Variabilität werden durch Heterogenität erklärt. Dies begründet die Verwendung des Modells für gemischte Effekte. Das Risiko für Publikationsbias wurde durch den Egger-Test ausgewertet. Der Egger-Test lieferte einen p-Wert von 0,34 und spricht damit zunächst gegen eine mögliche Publikationsverzerrung, lässt jedoch keine verlässliche Schlussfolgerung zur Verzerrung aufgrund der geringen Studienzahl (<10) zu.

Die folgende Tabelle zeigt die für die statistische Auswertung herangezogenen Daten. Aus diesen Variablen wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz berechnet.

Erstautor	MW (Mitosen -)	SD (Mitosen -)	N (Mitosen -)	MW (Mitosen +)	SD (Mitosen +)	N (Mitosen +)	NOS	Ort	Geschlecht
Fang S., 2016	25,63	8,40	199	25,11	7,90	455	8	AM	m./w.
Lim A., 2017	27,52	8,96	31	23,08	8,32	39	7	AUS	m./w.
Lombardo M., 2021	22,10	8,30	65	17,50	7,80	80	7	SEU	m./w.
Wyatt C., 2015	23,56	7,52	77	22,24	8,36	23	8	AUS	m./w.

(NEU: Nordeuropa, MEU: Mitteleuropa, SEU: Südeuropa, AM: Amerika, AUS: Australien)

Tab. 8: Vergleich der Mittelwerte der Melanompatienten mit und ohne Mitosenachweis

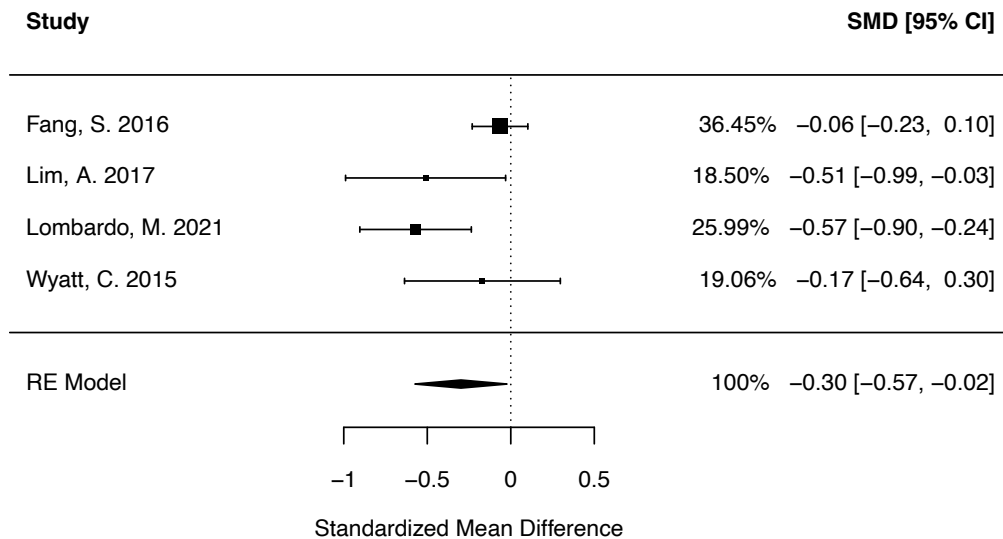


Abb. 12: Forest Plot – Metaanalyse der Vitamin-D-Mittelwerte bei Patienten mit vs. ohne Mitosenachweis

Die 4 Studien wurden hinsichtlich der standardisierten Mittelwertdifferenz der Vitamin-D-Serumwerte (in ng/ml) von Melanom-Patienten mit und ohne Nachweis von Mitosen verglichen. Das „random-effects“-Modell wurde angewendet. Aus der Abbildung sind rechts die einzelnen Ergebnisse der Studien als SMD mit 95%- Konfidenzintervall erkennbar. Dem Forest-Plot lässt sich entnehmen, dass Melanom-Patienten mit nachgewiesenen Mitosen signifikant niedrigere Vitamin-D-Serumwerte im Vergleich zu Patienten ohne Mitosen aufweisen: SMD: -0,3. In ng/ml ergibt das etwa einen Unterschied von -2,6 ng/ml [95%-KI: -0,17; -4,87] beim Vergleich der Gruppen mit Mitosen vs. ohne Mitosen. Das 95%-Konfidenzintervall zeigt statistische Signifikanz.

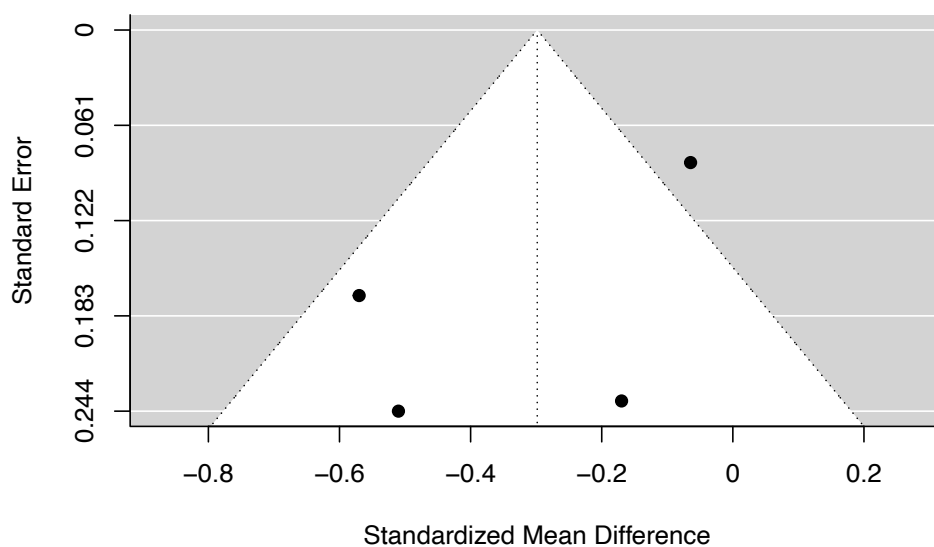


Abb. 13: Funnel Plot – Metaanalyse der Vitamin-D-Mittelwerte bei Patienten mit vs. ohne Mitosenachweis

Für die Metaanalyse der Mittelwerte ist hier der Funnel-Plot dargestellt. Auf der x-Achse ist das standardisierte Effektmaß (SMD) aufgetragen und auf der y-Achse finden sich die Standardfehler. Jeder Punkt steht für eine separate Studie. Der Funnel-Plot zeigt eine annähernd symmetrische Verteilung ohne Hinweis auf Publikationsverzerrung. Der Egger-Test, der die Asymmetrie des Funnel Plots betrachtet, bestätigt dies. Auch im Egger-Test mit modifiziertem Standardfehler ergibt sich kein Hinweis. Dennoch lässt sich keine verlässliche Aussage zur Publikationsbias aufgrund der geringen Studienzahl (<10) treffen.

Wir schlossen eine Sensitivitätsanalyse an und führten eine Moderationsanalyse durch. Die Moderatorvariable war: 1) die geographische Lage. Es kam hierbei zu Signifikanz ($p = 0,02$), wobei sich für die südeuropäischen Studien eine besonders hohe Signifikanz zeigte: SMD: -0.5 (95%-KI: -0.88; -0.13), $p = 0,008$. Dieses Ergebnis sollte aber aufgrund der geringen Studienanzahl von $n=1$ in dieser Subgruppe mit Vorsicht betrachtet werden. Das zeigt auch das vermutlich verfälscht hohe Bestimmtheitsmaß R^2 mit 100%.

4.4.7 Analyse zum Melanomstadium und mittlere Vitamin-D-Werte

In dieser Analyse werden 7 Studien hinsichtlich der mittleren Vitamin-D-Serumwerte von Melanom-Patienten in den Kategorien hohes vs. niedriges Melanomstadium verglichen. Bei Melanompatienten in der Kategorie niedriges Tumorstadium zeigte sich ein Mittelwert von 21,20 ng/ml [95%-KI: 18,00; 24,40]. Bei Melanompatienten in der Kategorie hohes Tumorstadium zeigte sich ein Mittelwert von 18,76 [95%-KI: 13,31; 24,20]. Für die standardisierte Mittelwertdifferenz ergab sich ein Wert von -0,33 (95%-KI: -0,69; 0,03) mit einem p-Wert von 0,08 (s. Abb. 14).. Das bedeutet, dass die Vitamin-D-Werte für Melanompatienten mit höherem Stadium tendenziell niedriger sind als für Melanompatienten mit niedrigerem Melanomstadium. Es wird jedoch keine Signifikanz erreicht (95%-KI: -0,69; 0,03). Der Unterschied lässt sich nach Cohen als klein bewerten (Cohen, 1988). In ng/ml ergibt das etwa einen Unterschied von -3,05 ng/ml [95%-KI: -6,3; 0,27] beim Vergleich der Gruppen mit hohen vs. niedrigen Tumorstadien. Der Heterogenitätstest Cochran's Q zeigt mit 47,49 ($df = 6$) und dem dazugehörigen p-Wert $<0,0001$ statistisch signifikante Heterogenität in den Studien an. Die Heterogenität wurde mit dem I^2 -Test quantifiziert und liegt bei 90,3%, was für eine hohe Heterogenität zwischen den Studien spricht bzw. starke Variabilität in den Effekten aufgrund von Heterogenität.

Dies erklärt die Verwendung des Modells für gemischte Effekte. Das Risiko für Publikationsbias wurde durch den Egger-Test ausgewertet. Der Egger-Test lieferte einen p-Wert von 0,48 und legt damit keine Publikationsverzerrung nahe, lässt jedoch keine verlässliche Schlussfolgerung zur Verzerrung aufgrund der geringen Studienzahl (<10) zu. Die folgende Tabelle zeigt die für die statistische Auswertung herangezogenen Daten. Aus diesen Variablen wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz berechnet.

Erstautor	MW (niedrig)	SD (niedrig)	N (niedrig)	MW (hoch)	SD (hoch)	N (hoch)	NOS	Ort	Geschlecht
Fang, S. 2016	25,58	8,07	693	23,94	7,56	349	8	AM	m./w.
Gambichler, T. 2013	16,00	8,05	61	8,50	6,23	67	8	MEU	m./w.
Lim, A. 2017	25,08	9,84	62	24,36	10,20	22	7	AUS	m./w.
Lipplaa, A. 2018	22,24	10,16	90	22,64	11,50	251	8	SEU	m./w.
Lombardo, M. 2021	20,40	8,40	104	16,80	7,10	22	7	SEU	m./w.
Saiag P., 2015	20,83	8,20	425	14,17	6,83	70	8	MEU	m./w.
Spath L., 2017	18,27	4,40	35	20,88	9,00	14	6	SEU	m./w.

(NEU: Nordeuropa, MEU: Mitteleuropa, SEU: Südeuropa, AM: Amerika, AUS: Australien)

Tab. 9: Vergleich der Mittelwerte der Melanompatienten mit niedrigem vs. hohem Melanomstadium

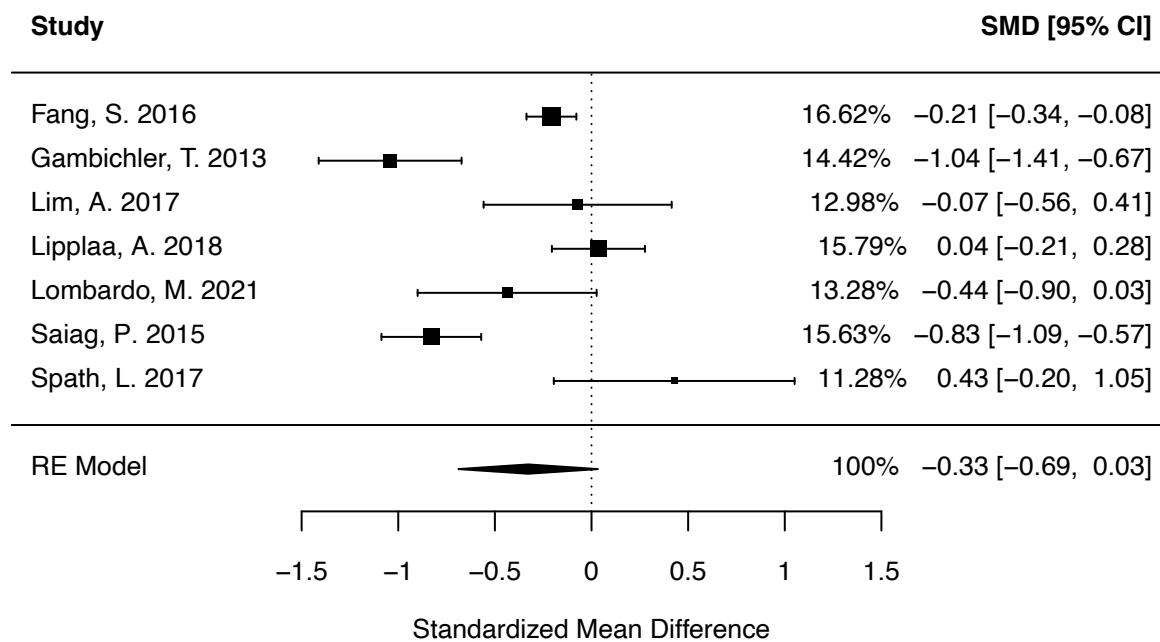


Abb. 14: Forest Plot – Metaanalyse der Vitamin-D-Mittelwerte bei Patienten mit hohem vs. niedrigem Melanomstadium

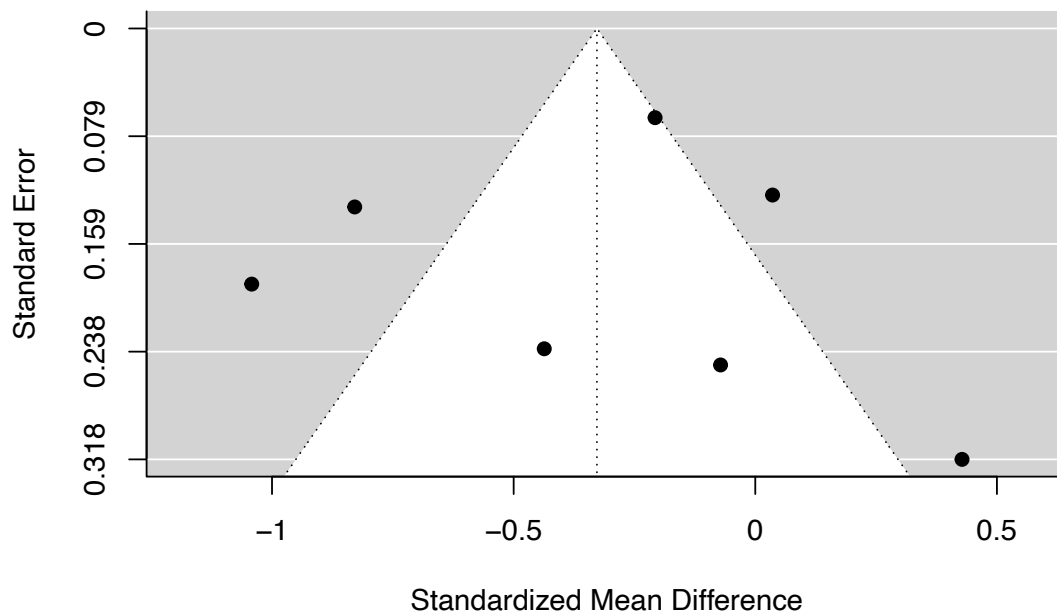


Abb. 15: Funnel Plot – Metaanalyse der Vitamin-D-Mittelwerte bei Patienten mit niedrigem vs. hohem Melanomstadium

Der Funnel-Plot zeigt eine annähernd symmetrische Verteilung ohne Hinweis auf Publikationsverzerrung. Der Egger-Test, der die Asymmetrie des Funnel Plots betrachtet, bestätigt dies. Auch im Egger-Test mit modifiziertem Standardfehler ergibt sich kein Hinweis auf Publikationsbias. Dennoch lässt sich keine verlässliche Aussage zur Publikationsbias aufgrund der geringen Studienzahl (<10) treffen.

Wir schlossen eine Sensitivitätsanalyse an und führten Moderationsanalysen durch. Die Moderatorvariablen waren: 1) die Studienqualität (NOS) und 2) die geographische Lage. Es kam in der Analyse zur geographischen Lage zu Signifikanz ($p = 0,0009$). Die Subgruppen für die geographische Lage waren: Amerika, südliches Europa, Mitteleuropa und Australien. Für Mitteleuropa zeigt sich mit einem p-Wert von 0,006 besonders hohe Signifikanz. Bei Betrachtung der mitteleuropäischen mit SMD: -0,71, 95%-KI: -1,22 bis -0,2 ein signifikantes Ergebnis. Dieses Ergebnis sollte aber aufgrund der geringen Studienanzahl von $n = 2$ dieser Subgruppe mit Vorsicht betrachtet werden. Das zeigt auch das vermutlich verfälscht hohe Bestimmtheitsmaß R^2 mit 83,3%.

4.4.8 Analyse zur Tumordicke und Vitamin-D-Status ≤ 20 ng/ml

In dieser Analyse geht es um den Vitamin-D-Status ≤ 20 ng/ml, somit um Zusammenhänge bezüglich eines tatsächlichen Vitamin-D-Mangels. In diese Metaanalyse wurden 5 Studien eingeschlossen und untersucht wurde das Vorkommen einer hohen Tumordicke bei Melanompatienten mit Vitamin-D-Status ≤ 20 ng/ml (Vitamin-D-Mangel) vs. >20 ng/ml. Die „gepoolte“ Odds Ratio betrug 1,86 (95% KI: 1,23; 2,8) mit einem p-Wert von 0,003 (s. Abb. 16). Die Ergebnisse sind graphisch dargestellt in folgendem Forest Plot mit entsprechender Gewichtung im „random-effects“-Modell. Aus dem Ergebnis der Metaanalyse ($n = 5$ Studien) lässt sich ableiten, dass Melanompatienten mit einem Vitamin-D-Mangel signifikant häufiger hohe Breslow-Tumordicken aufweisen im Vergleich zu Patienten ohne Vitamin-D-Mangel: 1,86 (95% KI: 1,23; 2,8) für den Vergleich ≤ 20 ng/ml vs. >20 ng/ml. Der Heterogenitätstest Cochran's Q zeigt mit 2,7 (df 4) und dem dazugehörigen p-Wert 0,60 keine statistisch signifikante Heterogenität in den Studien an. Weitere Heterogenitätstests bestätigen dies.

Der Egger-Test zeigt mit einem p-Wert von 0,74 kein Anhalt auf signifikante Verzerrung in der Analyse, jedoch lässt sich keine verlässliche Schlussfolgerung zur Verzerrung aufgrund der geringen Studienzahl (<10) ziehen. Die extrahierten Daten zur Risiko-Analyse sind der folg. Tabelle zu entnehmen.

Erstautor	OR	KI (UG)	KI (OG)	N	NOS	Ort	Geschlecht
Befon, A. 2020	2,44	0,72	8,33	66	7	SEU	m./w.
Gambichler, T. 2012	1,96	1,00	3,85	425	8	MEU	m./w.
Spath, L. 2017	1,33	0,60	3,00	105	6	SEU	m./w.
Timerman, D. 2016	1,16	0,34	4,00	81	7	AM	m./w.
Wyatt, C. 2015	3,57	1,18	11,11	100	8	AUS	m./w.

(NEU: Nordeuropa, MEU: Mitteleuropa, SEU: Südeuropa, AM: Amerika, AUS: Australien)

Tab. 10: Vergleich von hoher und niedriger Tumordicke bei Melanompatienten mit und ohne Vitamin-D-Mangel

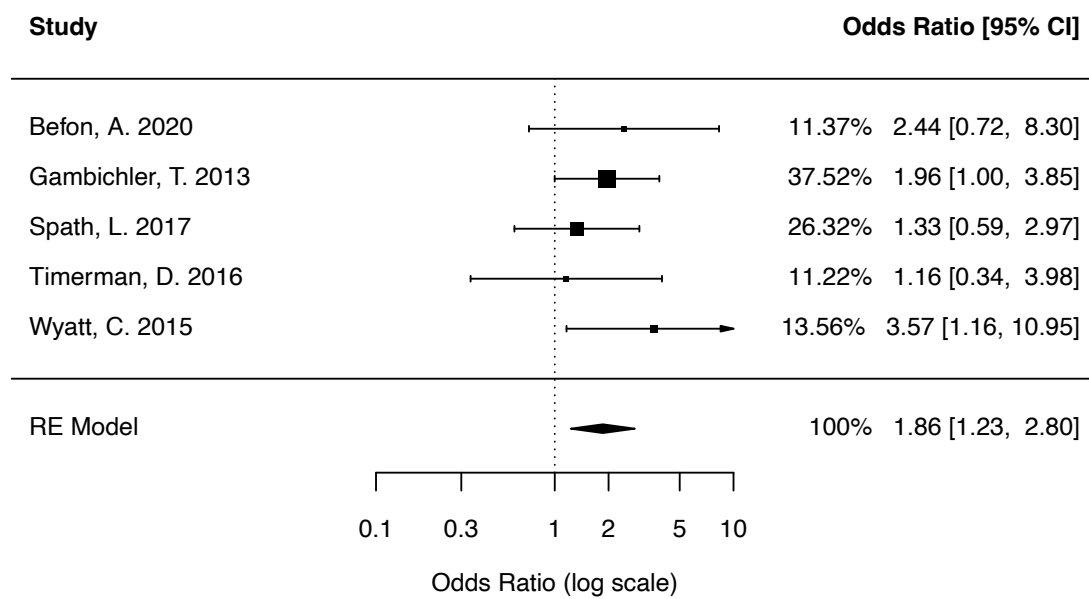


Abb. 16: Forest Plot – Metaanalyse des Vitamin-D-Status ≤ 20 ng/ml bei Patienten mit hoher und niedriger Tumordicke

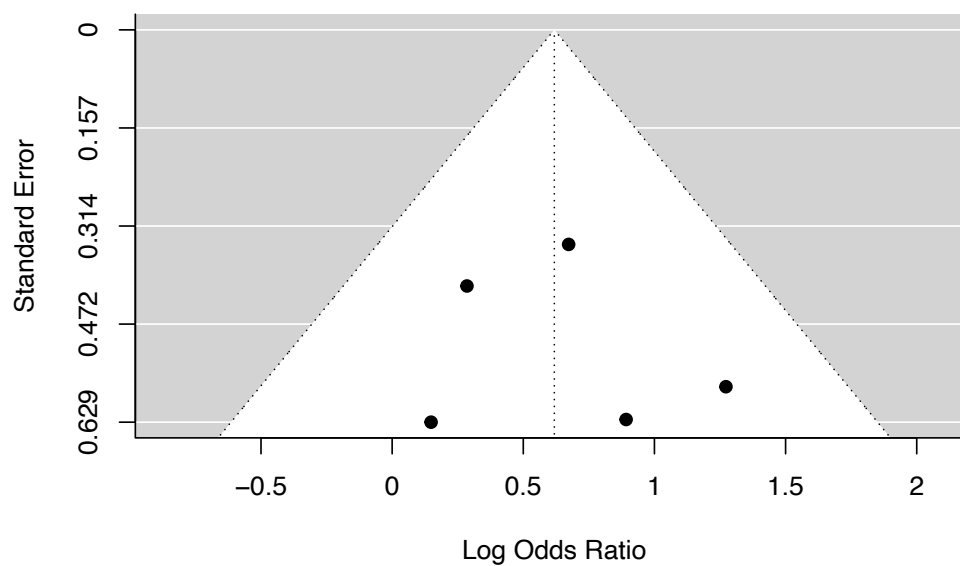


Abb. 17: Funnel Plot – Metaanalyse des Vitamin-D-Status ≤ 20 ng/ml bei Patienten mit hoher vs. niedriger Tumordicke

Die annähernd symmetrische Verteilung der Studien spricht gegen eine Publikationsverzerrung in der Metaanalyse des Vitamin-D-Status ≤ 20 ng/ml (so auch der Egger-Test). Dennoch lässt sich keine verlässliche Aussage zur Publikationsbias aufgrund der geringen Studienzahl (< 10) treffen.

Wir schlossen eine Sensitivitätsanalyse an und führten Moderationsanalysen durch. Die Moderatorvariablen waren: 1) die Studienqualität (NOS) und 2) die geographische Lage. Es kam jedoch in beiden Analysen zu keiner Signifikanz ($p > 0,05$). Die Subgruppen für die geographische Lage waren: Amerika, südliches Europa, Mitteleuropa und Australien.

4.4.9 Analyse zur Mitoserate und Vitamin-D-Status ≤ 20 ng/ml

In dieser Analyse geht es um den Vitamin-D-Status ≤ 20 ng/ml, somit um Zusammenhänge bezüglich eines tatsächlichen Vitamin-D-Mangels. In diese Metaanalyse wurden 3 Studien eingeschlossen und untersucht wurde das Vorkommen eines Mitosenachweises ($\geq 1/\text{mm}^2$) bei Melanompatienten mit Vitamin-D-Status ≤ 20 ng/ml (Vitamin-D-Mangel) vs. ohne Vitamin-D-Mangel. Die gepoolte Odds Ratio (OR) betrug 2,02 (95% KI: 1,21; 3,36) mit einem p-Wert von 0,007. Die Ergebnisse sind graphisch dargestellt in folgendem Forest Plot mit entsprechender Gewichtung im „random-effects“-Modell. Aus dem Ergebnis der Metaanalyse ($n = 3$ Studien) lässt sich ableiten, dass Melanompatienten mit Vitamin-D-Mangel 2-fach häufiger eine erhöhte Mitoserate aufweisen als Patienten ohne Vitamin-D-Mangel. Der Heterogenitätstest Cochran's Q zeigt mit 0,6 ($df = 2$) und dem dazugehörigen p-Wert 0,75 keine statistisch signifikante Heterogenität in den Studien an. Weitere Heterogenitätstests bestätigen dies. Das Modell mit gemischten Effekten wurde angewendet.

Der Egger-Test zeigt mit einem p-Wert von 0,50 kein Anhalt auf signifikante Verzerrung in der Analyse, jedoch lässt sich keine verlässliche Schlussfolgerung zur Verzerrung aufgrund der geringen Studienzahl (< 10) ziehen. Die extrahierten Daten zur Risiko-Analyse sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Erstautor	OR	KI (UG)	KI (OG)	N	NOS	Ort	Geschlecht
Lombardo, M. 2021	2,36	1,23	4,53	153	7	SEU	m./w.
Timerman, D. 2016	1,53	0,33	7,01	196	7	AM	m./w.
Wyatt, C. 2015	1,60	0,61	4,21	100	8	AUS	m./w.

(NEU: Nordeuropa, MEU: Mitteleuropa, SEU: Südeuropa, AM: Amerika, AUS: Australien)

Tab. 11: Vergleich der Vitamin-D-Mangel-Prävalenzen bei Melanompatienten mit vs. ohne Mitosenachweis

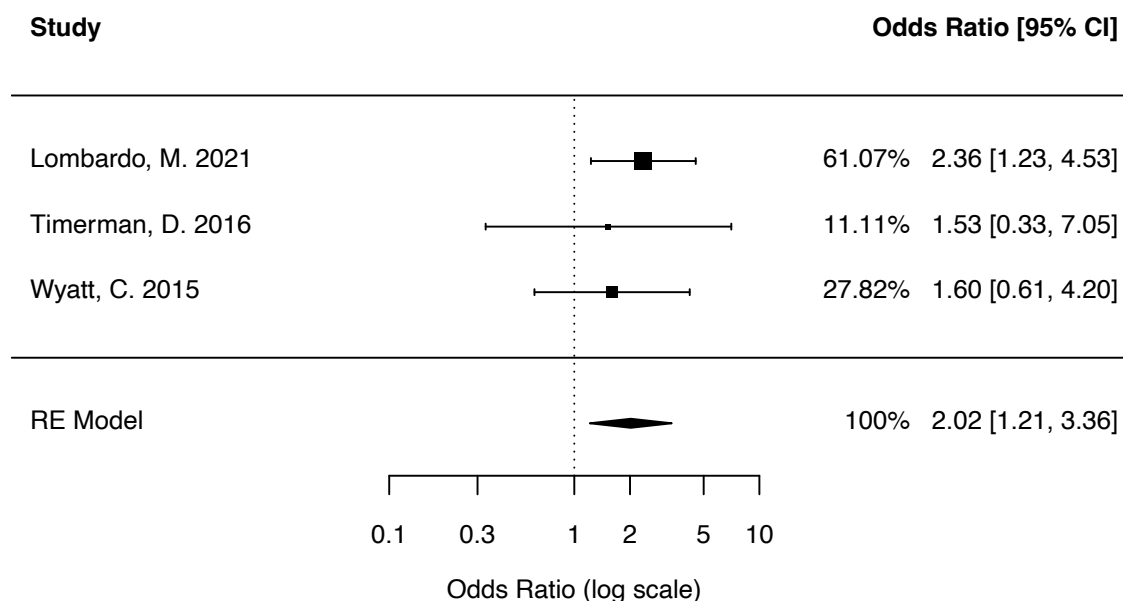


Abb. 18: Forest Plot – Metaanalyse des Vitamin-D-Status ≤ 20 ng/ml bei Patienten mit vs. ohne Mitosenachweis

3 Studien wurden untersucht. Melanompatienten mit und ohne Mitosen wurden auf das Vorkommen eines Vitamin-D-Status ≤ 20 ng/ml untersucht. Es wurde das Modell mit gemischten Effekten verwendet. Es ergab sich eine gepoolte OR von 2,02 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 1,21 – 3,36. Das bedeutet, dass Melanom-Patienten mit einem Vitamin-D-Status ≤ 20 ng/ml (Vitamin-D-Mangel) eine 2-fach erhöhte Chance für einen positiven Mitosenachweis haben als Patienten ohne Vitamin-D-Mangel.

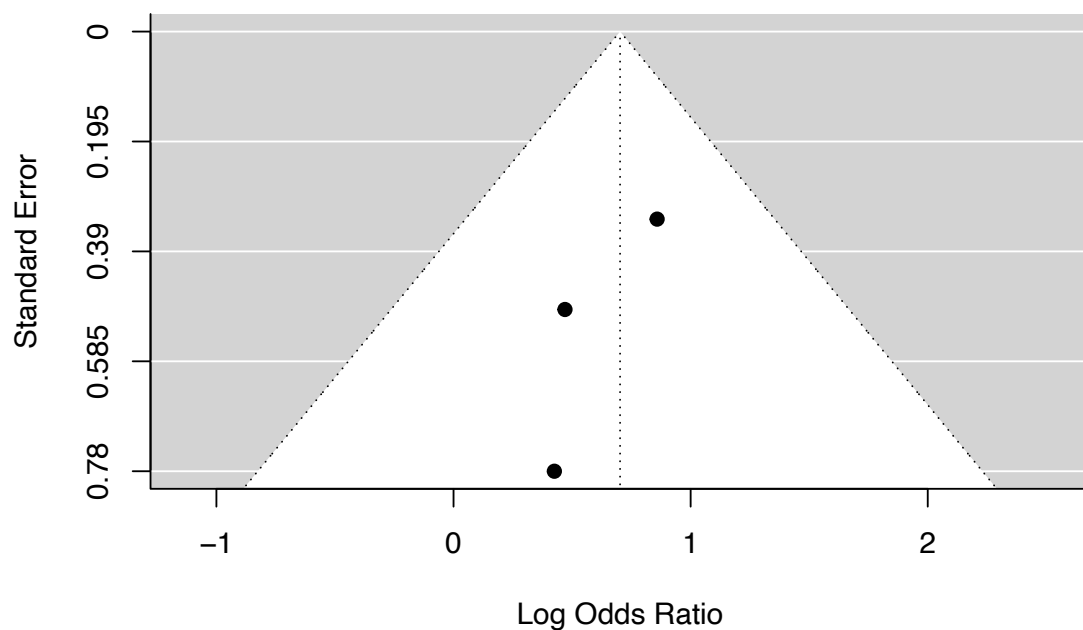


Abb. 19: Funnel Plot – Metaanalyse des Vitamin-D-Status ≤ 20 ng/ml bei Patienten mit vs. ohne Mitosenachweis

Auf der X-Achse des Funnel-Plots wird das Ergebnis der Metaanalyse ($n = 3$ Studien) des Vitamin-D-Status ≤ 20 ng/ml als Log Odds Ratio abgebildet und auf der Y-Achse finden sich die Standardfehler. Jede Studie wird als Punkt markiert und ihr logarithmierter Risikoschätzer gegen ihren Standardfehler aufgetragen. Es lässt sich keine verlässliche Aussage zur Publikationsbias aufgrund der geringen Studienzahl (< 10) treffen.

Wir schlossen eine Sensitivitätsanalyse an und führten eine Moderationsanalyse durch. Die Moderatorvariable war die Studienqualität (NOS). Es kam jedoch in den Analysen zu keiner Signifikanz ($p > 0,05$). Die geographische Lage konnte aufgrund der geringen Studienanzahl in dieser Analyse nicht betrachtet werden.

4.4.10 Analyse zum Melanomstadium und Vitamin-D-Status ≤ 20 ng/ml

In diese Metaanalyse wurden 4 Studien eingeschlossen und untersucht wurde das Vorkommen eines Vitamin-D-Status ≤ 20 ng/ml (Vitamin-D-Mangel) bei Melanompatienten mit niedrigem und mit hohem Tumorstadium. Die gepoolte Odds Ratio betrug 1,54 (95% KI: 1,01; 2,36) mit einem p-Wert von 0,046. Die Ergebnisse sind graphisch dargestellt in folgendem Forest Plot

mit entsprechender Gewichtung im „random-effects“-Modell. Aus dem Ergebnis der Metaanalyse (n = 4 Studien) lässt sich ableiten, dass Melanompatienten mit Vitamin-D-Mangel im Vergleich zu Patienten ohne Vitamin-D-Mangel 1,5-fach häufiger ein höheres Tumorstadium. Der Heterogenitätstest Cochran's Q zeigt mit 3,52 (df 3) und dem dazugehörigen p-Wert 0,31 keine statistisch signifikante Heterogenität in den Studien an. Weitere Heterogenitätstest bestätigen dies. Das Modell mit gemischten Effekten wurde angewendet.

Der Egger-Test zeigt mit einem p-Wert von 0,9 keinen Anhalt auf signifikante Verzerrung in der Analyse, jedoch lässt sich keine verlässliche Schlussfolgerung zur Verzerrung aufgrund der geringen Studienzahl (<10) ziehen. Die extrahierten Daten zur Risiko-Analyse sind der folg. Tabelle zu entnehmen.

Erstautor	OR	KI (UG)	KI (OG)	N	NOS	Ort	Geschlecht
Gambichler, T. 2013	1,54	0,88	2,70	753	8,00	MEU	m./w.
Johansson, H. 2021	1,61	0,59	4,35	104	8,00	SEU	m./w.
Spath, L. 2017	0,63	0,18	2,22	49	6,00	SEU	m./w.
Timerman, D. 2017	3,33	0,99	11,11	252	7,00	AM	m./w.

(NEU: Nordeuropa, MEU: Mitteleuropa, SEU: Südeuropa, AM: Amerika, AUS: Australien)

Tab. 12: Vorkommen eines hohen Tumorstadiums bei Patienten mit Vitamin-D-Mangel und ohne Vitamin-D-Mangel

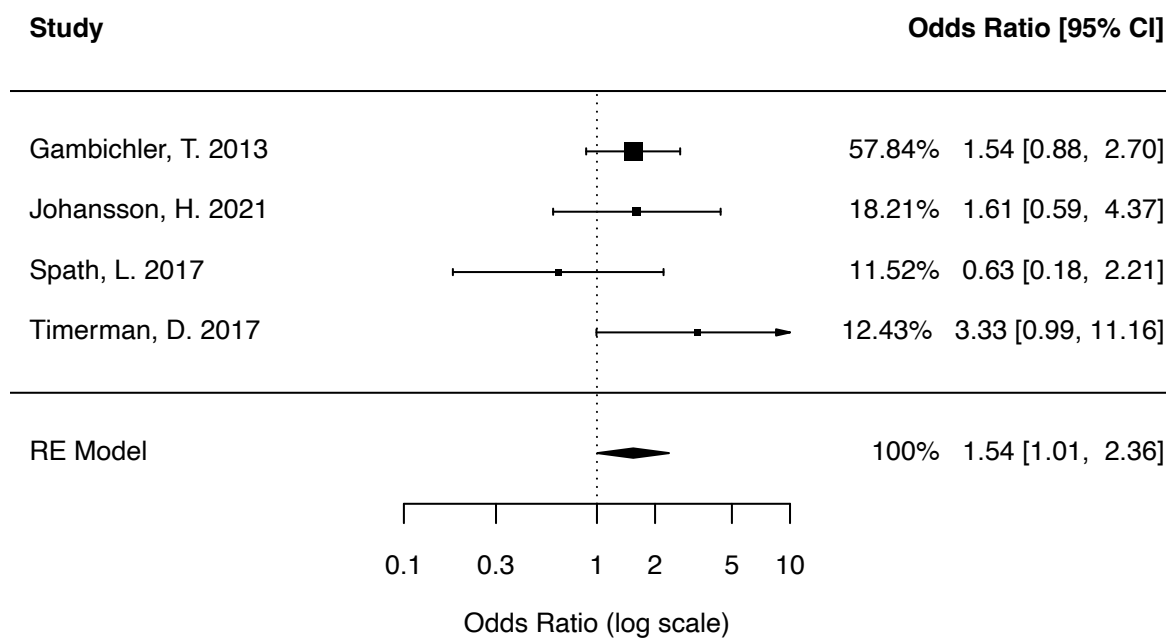


Abb. 20: Forest Plot – Metaanalyse des Vitamin-D-Status ≤ 20 ng/ml bei Patienten mit hohem vs. niedrigem Melanomstadium

Melanompatienten mit und ohne Vitamin-D-Mangel wurden auf ein hohes und niedriges Tumorstadium untersucht. Es wurde das Modell mit gemischten Effekten verwendet. Es ergab sich eine gepoolte OR von 1,54 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 1,02 bis 2,36. Das bedeutet, dass Melanom-Patienten mit Vitamin-D-Mangel 1,5-fach häufiger ein höheres Tumorstadium aufweisen als Melanompatienten ohne Vitamin-D-Mangel

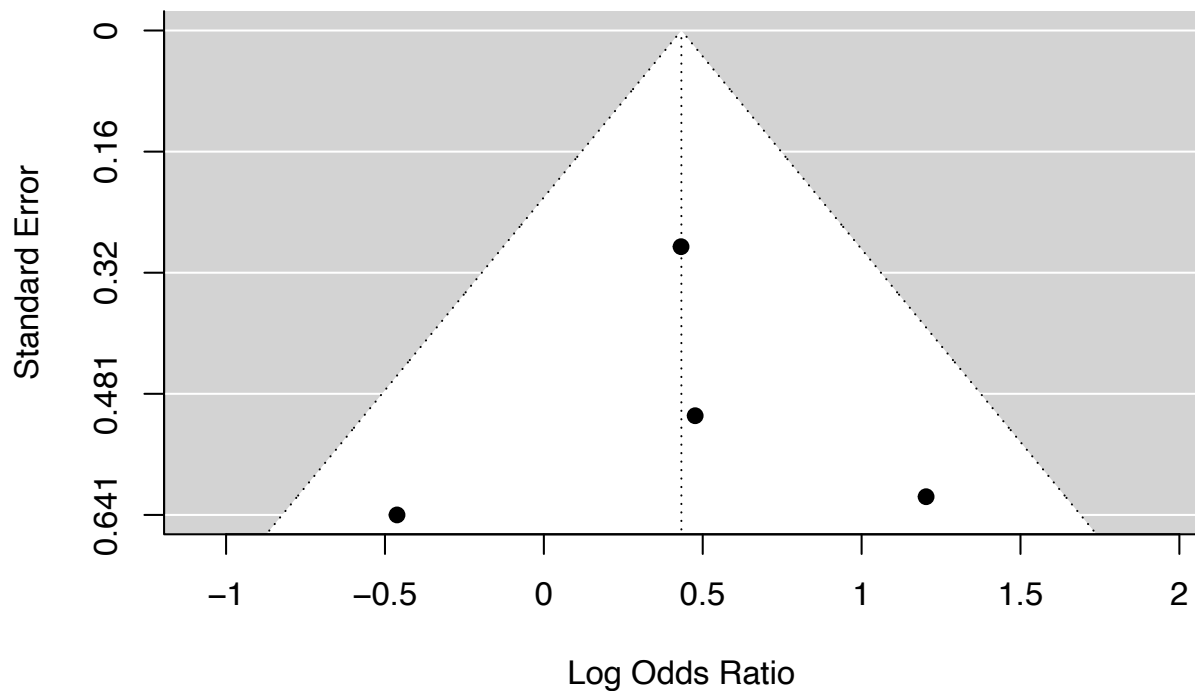


Abb. 21: Funnel Plot – Metaanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml bei Patienten mit hohem vs. niedrigem Melanomstadium

Auf der X-Achse des Funnel-Plots wird das Ergebnis der Metaanalyse ($n = 4$ Studien) des Vitamin-D-Status <20 ng/ml als Log Odds Ratio abgebildet und auf der Y-Achse finden sich die Standardfehler. Jede Studie wird als Punkt markiert und ihr logarithmierter Risikoschätzer gegen ihren Standardfehler aufgetragen. Die annähernd symmetrische Verteilung der Studien spricht gegen eine Publikationsverzerrung in der Metaanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml (bestätigt durch den Egger-Test). Es lässt sich keine verlässliche Aussage zur Publikationsbias aufgrund der geringen Studienzahl (<10) treffen.

Wir schlossen eine Sensitivitätsanalyse an und führten Moderationsanalysen durch. Die Moderatorvariablen waren: 1) die Studienqualität (NOS) und 2) die geographische Lage. Es kam jedoch in beiden Analysen zu keiner Signifikanz ($p > 0,05$). Die Subgruppen für die geographische Lage waren: Amerika, südliches Europa und Mitteleuropa.

4.5 Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse

Metaanalysen	Ergebnis (95%-KI), p-Wert	Vergleich	Signifikant?	Moderations-/ Subgruppenanalyse*	Publikationsverzerrung: Funnel plot und Egger-Test	Heterogenität vorliegend?
Vitamin-D-Mittelwerte und Melanomrisiko	SMD: -0,4 (KI: -0,74; -0,06), p = 0,02	Melanompatienten vs. gesunde Kontrollen	ja	Signifikant für die geogr. Lage (Südeuropa)	negativ	Ja (Q-Test: p <0,0001)
Vitamin-D-Mangel und Melanomrisiko	OR: 1,79 (KI: 0,95; 3,37), p = 0,07	Melanompatienten vs. gesunde Kontrollen	nein	Signifikant für die geogr. Lage (Südeuropa)	negativ	Ja (Q-Test: p <0,0001)
Vitamin-D-Mittelwerte und Tumordicke	SMD: -0,14 (KI: -0,22; -0,07), p = 0,0002	Patienten >1mm vs. Patienten ≤1mm	ja	Keine Signifikanz	negativ, aber nicht verlässlich	nein
Vitamin-D-Mittelwerte und Ulzerationsstatus	SMD: -0,2 (KI: -0,3; -0,11), p = 0,0001	Patienten mit Ulzeration vs. ohne Ulzeration	ja	Keine Signifikanz	negativ, aber nicht verlässlich	nein
Vitamin-D-Mittelwerte und Mitoserate	SMD: -0,3 (KI: -0,57; -0,02), p = 0,03	Patienten mit Mitosenachweis vs. ohne Mitosenachweis	ja	Signifikant für die geogr. Lage (Südeuropa)	negativ, aber nicht verlässlich	Ja (Q-Test: p = 0,03)
Vitamin-D-Mittelwerte und Melanomstadium	SMD: -0,33 (KI: -0,69; 0,03), p = 0,08	Patienten mit hohem vs. niedrigem Stadium	nein	Signifikant für die geogr. Lage (Mitteleuropa)	negativ, aber nicht verlässlich	Ja (Q-Test: p <0,0001)
Vitamin-D-Mangel und Tumordicke	OR: 1,86 (KI: 1,23; 2,80), p = 0,003	Patienten mit hoher vs. niedriger Tumordicke	ja	Keine Signifikanz	negativ, aber nicht verlässlich	nein
Vitamin-D-Mangel und Mitoserate	OR: 2,02 (KI: 1,21; 3,36), p = 0,007	Patienten mit Mitosenachweis vs. ohne Mitosenachweis	ja	Keine Signifikanz	negativ, aber nicht verlässlich	nein
Vitamin-D-Mangel und Melanomstadium	OR: 1,54 (KI: 1,01; 2,36), p = 0,047	Patienten mit hohem vs. niedrigem Stadium	ja	Keine Signifikanz	negativ, aber nicht verlässlich	nein

Tab. 13: Ergebnisse der Metaanalyse zusammengefasst

(*s. Anhang)

In jeder unserer 9 Metaanalysen zeigte sich die Tendenz, dass niedrige Vitamin-D-Serumspiegel und ein tatsächlicher Vitamin-D-Mangel mit einem erhöhten Melanomrisiko und einer verschlechterten Melanomprognose korrelierten. Die Vitamin-D-Mittelwerte wurden im Hinblick auf die Prognosefaktoren Tumordicke, Ulzerationsstatus, Mitoserate und Melanomstadium ausgewertet und ein tatsächlicher Vitamin-D-Mangel wurde anhand der Prognosefaktoren Tumordicke, Mitoserate und Melanomstadium analysiert. Es kam zu keiner Signifikanz in den einzelnen Analysen Vitamin-D-Mangel und Melanomrisiko (4.4.2) sowie der Analyse zu den Vitamin-D-Mittelwerten und dem Melanomstadium (4.4.7). Aufgrund der geringen Studienanzahl war es nicht in jeder Analyse möglich das Risiko für Publikationsverzerrung zu evaluieren. Bei der Sensitivitätsanalyse (s. Anhang) kam es in den Metaanalysen: Vitamin-D-Mangel und Melanomrisiko, Vitamin-D-Serumspiegel und Melanomrisiko für den Moderator geographische Lage zu Signifikanz. Die Subgruppe der Studien in Südeuropa war hierbei statistisch auffällig. Die obige Tabelle fasst die finalen Untersuchungsergebnisse zusammen.

5 Diskussion

UV-Strahlung und eine familiär-erbliche Komponente beeinflussen das Auftreten des Malignen Melanoms, während die Rolle von Vitamin D im Zusammenhang mit diesem Krebsleiden weit- aus weniger verstanden ist. Zumindest ein Teil dieses defizitären Wissenstandes lässt sich durch das komplexe pathophysiologische Zusammenspiel zwischen UV-Strahlung und Vitamin D erklären. Dass das Melanom überall auf der Haut, nicht nur an sonnenexponierten Bereichen, und an anderen Organen auftritt, deutet auf andere Risikofaktoren hin, die identifiziert werden sollten. In den letzten Jahren wurden die antineoplastischen Effekte von Vitamin D zunehmend erforscht. Vitamin D ist seit den 80er Jahren durch Garland et al. nicht mehr nur ein calziotropes Hormon, sondern gewissermaßen ein Biomarker für Krebsrisiko (Mohr, 2009). Vitamin D erwies sich *in vitro* und *in vivo* als antiproliferativ und dem malignen Tumorwachstum entgegenwirkend. Über die Aktivierung des VDR ergibt sich eine Proliferationshemmung von Tumorzellen, eine Induktion der Zellapoptose und eine Interaktion mit Wachstumsfaktoren, Zelladhäsions-, Metastasierungs- und Autophagievorgängen (Slominski et al., 2017; Colston et al., 1981; Piotrowska et al., 2016). Diese Eigenschaften begründen die Anerkennung des VDR als Tumorsuppressor – auch gegen UV-induzierte Krebsentstehung, so z.B. die Arbeit von Ellison et al., die bei einer Ausschaltung des VDR bei Mäusen eine rapide UV-induzierte Karzinogenese nachweisen konnten (Ellison et al., 2008). Genetische Varianten des VDR wurden auch in Zusammenhang zur Entstehung und Pathogenese des Malignen Melanoms gebracht (Birke, 2019). Die protektiven Effekte durch eine maßvolle UV-Exposition scheinen den mutagenen Auswirkungen zu überwiegen. Weiterhin erhöhen Sonnenbrände und intermittierende, starke Sonnenexposition – insbesondere vor dem 18. Lebensjahr – das Melanomrisiko. Zahlreiche Arbeiten zeigten nämlich, dass eine positive Korrelation zwischen starker, intermittierender Sonnenexposition und dem Risiko für Melanome gibt, während diese Korrelation für kontinuierliche Sonnenexposition nicht aufgestellt werden kann (Elwood & Jopson, 1997). Im Gegenteil sogar wurde für eine dauerhafte, kontinuierliche Sonnenexposition ein inverser Zusammenhang festgestellt ist (Wu et al. 2014). Die Tatsache, dass die Inzidenzrate der Melanome an Körperstellen mit intermittierende Sonnenexposition die Inzidenzrate der Melanome an Körperstellen chronischer Sonnenexposition übersteigt, scheint diese Feststellung zu untermauern (Elwood & Gallagher, 1998). Chronische Sonnenexposition erhöht aber andererseits auch das Melanomrisiko, besonders vom Lentigo-Maligna-Subtyp, der bei älteren Menschen vorkommt.

Diese Melanome, die v.a. im Kopf- und Halsbereich („head and neck“) machen nur etwa 10% aller Melanome aus und hierbei kann möglicherweise eine ganz andere Ätiologie/Ätiopathogenese vorliegen, als bei den Nävus-assoziierten rumpfnahen Melanomen (die v.a. genetisch-determiniert, durch Sonnenexposition im jungen Alter und intermittierende UV-Belastung) entstehen (Laskar et al., 2021). Ein dritter Entstehungsweg für das Maligne Melanom wird ferner diskutiert, bei dem die Länge der Telomere (endständige „DNA-Schutzkappen“) einen unabhängigen Einfluss auf die Melanomentstehung hat (Laskar et al., 2021).

Obwohl manche Autoren vermuten, der beste Weg maximal Vitamin D mit minimaler karzinogener Wirkung zu erzeugen sei die Sonnenexposition am Mittag, da mittags das UVB/UVA-Verhältnis am höchsten scheint, sollte nicht vergessen werden, dass dennoch beide Strahlungsarten, UVB und UVA, unabhängig für DNA-Schäden, genetische Mutationen, oxidativen Stress und lokale Inflammation, verantwortlich sind (Grigalavicius et al., 2016; Sample et al., 2018). Unvereinbare, zwiespältige und widersprüchliche Ergebnisse zahlreicher Studien zum Zusammenhang von Vitamin D und dem Risiko und der Prognose des Malignen Melanoms spiegeln das komplexe Verständnis von Sonnenexposition/UV-Strahlung, Vitamin D und Hautkrebs wider. Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen daher im Folgenden kritisch betrachtet und mit den aktuell verfügbaren Arbeiten verglichen werden.

Unsere anfangs aufgeführten ersten Untersuchungsfragen lauteten:

1. Besteht ein Unterschied zwischen den mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerten bei Patienten mit Malignem Melanom im Vergleich zu gesunden Kontrollen?
2. Besteht eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit / ein erhöhtes Risiko für das Maligne Melanom bei Patienten mit Vitamin-D-Mangel?

Frage 1 lässt sich mit Ja beantworten, da sich beim Vergleich der Serum-Mittelwerte ein signifikanter Unterschied bei Melanompatienten zum Diagnosezeitpunkt und gesunden Kontrollen zeigte: SMD: -0,40 [-0,74; -0,06]. Die standardisierte Mitteldifferenz gibt den Unterschied der Serumwerte in Standardabweichungen wieder. In ng/ml ergibt sich in etwa ein Unterschied von: -4,6 ng/ml [95%-KI: -8,5 ; -0,7] beim Vergleich von Melanompatienten mit gesunden Kontrollen. Die besonders aktuelle Metaanalyse von Shellenberger et al. aus dem Jahr 2023 kommt auf eine SMD von: -0,39 [-0,80; 0,01].

Diese Analyse beinhaltet 8 Studien, während wir 13 Studien einschlossen. Sie erreichten offensichtlich keine Signifikanz. Shellenberger et al. schlossen bewusst die Studie von Oliveira-Filho et al. ein, obwohl explizit für diese Studie bekannt ist, dass sie entgegen den Ergebnissen von zahlreichen anderen Studien signifikant höhere Vitamin-D-Spiegel bei Melanompatienten feststellten gegenüber der Kontrollgruppe. Ein Grund hierfür ist vermutlich, dass die Ein- und Ausschlusskriterien für die Kontrollgruppe nicht bekannt sind und die Kontrollgruppe aus „allgemeinen Patienten“ anstelle von gesunden Kontrollpersonen bestand. Da viele Erkrankungen mit einem Vitamin-D-Mangel einhergehen und auch umgekehrt, sollte diese Verzerrung bedacht werden. Shellenberger et al. schlossen aber ansonsten nur Studien mit gesunden Kontrollen ein. Warum aber an dieser Stelle eine Ausnahme gemacht wurde, bleibt fraglich. Sehr wahrscheinlich würde sich bei Ausschluss der Studie von Oliveira-Filho et al. Signifikanz in ihrer Analyse abzeichnen. Diese Vermutung bestätigt das Ergebnis der Metaanalyse von Tsai et al. Tsai et al. kamen beim Vergleich der Serum-Vitamin-D-Werte auf eine SMD von -0,19 [-0,53; 0,16]. Auch hier ergab sich also keine Signifikanz, jedoch zeigte sich beim Ausschluss der auffälligen Studie von Oliveira-Filho et al. in der „leave-one-study-out“-Sensitivitätsanalyse ein signifikanter Unterschied. Zu diesem Zeitpunkt sind uns keine weiteren Metaanalysen bekannt (außer den erwähnten), die die mittleren Vitamin-D-Werte von Melanompatienten zum Diagnosezeitpunkt mit einer gesunden Kontrollgruppe vergleichen. Es kam in unserer Analyse zu signifikanter Heterogenität mit $Q = 402,5$; $p < 0,0001$ und $I^2 = 97,6\%$. Shellenberger et al. und Tsai kamen ebenso auf eine hohe Heterogenität: $I^2 = 94,9\%$; $p < 0,001$ (Shellenberger et al.) und $Q = 150,5$; $p < 0,001$ (Tsai et al.). Im Einklang mit den beiden anderen Metaanalysen führten wir die Analyse im Modell mit „gemischten Effekten“ durch. Shellenberger erläutert die Heterogenität nicht weiter und führt keine Sensitivitätsanalyse, keine Funnel Plots, keine Egger Tests an. Tsai exkludierte wie oben beschrieben die auffällige Studie von Oliveira-Filho et al., konnte aber keine Subgruppenanalyse und Metaregression durchführen. Bei unserer Metaanalyse kam es keinem Hinweis auf Publikationsverzerrung nach Betrachtung des Funnel Plots und des modifizierten Egger-Tests (modifizierter Standardfehler siehe 3.4). Wir versuchten die Heterogenität in den Studien zur SMD weiter durch eine Moderator- und Subgruppenanalyse aufzuklären. Während sich die Studienqualität nicht als Moderatorvariable erwies, zeigte die geographische Lage ($p < 0,0001$) einen signifikanten Einfluss. Ca. 2/3 der Heterogenität in den Studien lässt sich scheinbar mit der geographischen Lage erklären (R^2 : 67%). Besonders in den Studien

Südeuropas zeigten sich starke Unterschiede in den Vitamin-D-Werten von Melanompatienten und gesunden Kontrollen (SMD: -1,02 [-1,4833; -0,5604] mit $p < 0,0001$) (s. Anhang).

Frage 2 lässt sich nicht eindeutig beantworten, da sich hier mit der Odds Ratio von 1,79 zwar eine Tendenz zu einem erhöhten Melanomrisiko bei Vitamin-D-Mangel (≤ 20 ng/ml) abzeichnet, aber kein signifikantes Ergebnis vorliegt für die 11 Studien [0,95; 3,37]. Shellenberger et al. kommen auf einen signifikanten Zusammenhang von Vitamin-D-Mangel und Melanomrisiko: RR: 1,45 [1,04; 2,02] bei 8 Studien. Da in ihren Berechnungen zur Studie von Nürnberg et al. in dieser Analyse aber Fehler vorliegen (in der Vergleichsgruppe sind die Teilnehmerzahlen der Melanomkranken nicht korrekt), würde das Ergebnis in Wirklichkeit vermutlich gar noch etwas „signifikanter“ ausfallen. Shellenberger et al. sind damit die ersten und einzigen, die eine positive Korrelation zwischen Vitamin-D-Mangel und Melanomrisiko feststellten. Tsai et al. kamen auch auf ein signifikantes Ergebnis: OR: 2,11 [1,15; 3,89], hierbei wurden aber die Vitamin-D-Mangel-Prävalenzen von Melanomkranken und Kontrollen verglichen und damit sind Exposition und Outcome vertauscht – dennoch passt dieses Ergebnis zu unserer und der Fragestellung von Shellenberger et al. Song et al. haben in ihrer Metaanalyse für das Melanomrisiko beim Vergleich der höchsten vs. niedrigsten Vitamin-D-Werte ein nicht-signifikantes Ergebnis festgestellt von RR: 1,12 [0,53; 2,35]. Da hier aber ein Ansatz gewählt wurde, bei dem verschiedene Wertebereiche für die Kategorien „höchste“ vs. „niedrigste“ Vitamin-D-Werte vorliegen, könnte dies eine Verzerrung begünstigen. Wir entschieden uns klar, den Cut-Off bei ≤ 20 ng/ml zu setzen. Dasselbe gilt für Caini et al., hier wurde analog zu Song et al. ein nicht-signifikantes Ergebnis festgestellt von RR: 1,46 [0,6; 3,53] beim Vergleich der höchsten vs. niedrigsten Vitamin-D-Werte. Zu diesem Zeitpunkt sind uns keine weiteren Metaanalysen bekannt, die einen tatsächlichen Vitamin-D-Mangel (≤ 20 ng/ml) im Hinblick auf das Melanomrisiko untersuchen. Es kam in unserer Analyse zu signifikanter Heterogenität mit $Q = 124,3$; $p < 0,0001$ und $I^2 = 93,9\%$. Shellenberger et al. ($I^2 = 94\%$), Tsai et al. ($Q=35,3$; $p < 0,001$), Song et al. ($I^2 = 91\%$) und Caini et al. ($I^2 = 54\%$) verzeichnen auch ausgesprägte Heterogenität. Shellenberger et al. untersuchten auf eine mögliche Publikationsverzerrung ohne Ergebnis und die „leave-one-study-out“-Sensitivitätsanalyse zeigte ebenso kein signifikantes Resultat, so auch Tsai et al. Song et al. benennt keinen Hinweis auf Publikationsverzerrung, so auch Caini et al. Wir versuchten die Heterogenität in den Studien zur Odds Ratio weiter durch eine Moderator- und Subgruppenanalyse aufzuklären. Während sich die Studienqualität und das Geschlecht nicht als Moderatorvariable erwies, zeigte die geographische Lage ($p < 0,03$) einen signifikanten

Einfluss. Etwa 45% der Heterogenität in den Studien lässt sich scheinbar mit der geographischen Lage erklären (R^2 : 44,6%). Besonders in den Studien Südeuropas (s. Anhang) zeigte sich ein erhöhtes Melanomrisiko bei Vorliegen eines Vitamin-D-Mangels (OR: 5,08 [1,80, 14,33 mit $p < 0,002$]).

Die Untersuchungsfragen zur Prognose des Melanoms lauteten anfangs:

1. Besteht ein Unterschied zwischen den mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerten bei Melanompatienten mit unterschiedlichen Tumordicken?
Kommen bei Patienten mit Vitamin-D-Mangel häufiger dickere Tumore vor?
2. Besteht ein Unterschied zwischen den mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerten bei Melanompatienten mit ulzerierten vs. nicht ulzerierten Tumoren?
3. Besteht ein Unterschied zwischen den mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerten bei Melanompatienten mit Mitoserate < 1 pro mm^2 vs. ≥ 1 pro mm^2 ?
Kommt bei Patienten mit Vitamin-D-Mangel häufiger eine erhöhte mitotische Aktivität vor?
4. Besteht ein Unterschied zwischen den mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerten bei Melanompatienten mit niedrigerem vs. höherem Tumorstadium?
Weisen Patienten mit Vitamin-D-Mangel häufiger ein höheres Tumorstadium auf?

Insgesamt lässt sich ein positiver Zusammenhang des Vitamin-D-Serumspiegels und der Prognose des Malignen Melanoms feststellen. Höhere Spiegel korrelieren demnach mit einer besseren Prognose, während ein Vitamin-D-Mangel und niedrigere Spiegel die Prognose verschlechtern. Dieses Ergebnis passt zu den Metaanalysen von Shellenberger et al., Song et al., Tsai et al. und Caini et al. Da unsere Arbeit die erste und einzige uns bekannte ist, die die Prognose des Melanoms umfassend anhand von sämtlichen Prognosefaktoren im Zusammenhang zu Vitamin D untersucht, sowie hierbei die größte Anzahl an Studien eingeschlossen hat, lassen sich Vergleiche zu den letztgenannten Metaanalysen nur teilweise oder erschwert ziehen. Wir können vereinzelt Vergleiche zu anderen Metaanalysen zum Melanomstadium sowie der Breslow-Dicke im Hinblick auf Vitamin D erheben, jedoch keine zu Ulzeration und Mitoserate, da außer unserer Arbeit keine weitere Metaanalyse hierzu bisher vorliegt. Shellenberger et al. stellen passend zu unseren Ergebnissen erniedrigte Serumspiegel fest bei Patienten mit einer Breslow-

Dicke >1 mm und eine geringere Wahrscheinlichkeit an einem Melanom mit einer Dicke von >1 mm erkrankt zu sein, wenn ein Vitamin-D-Spiegel >20 ng/ml vorliegt (SMD: -0,4 [-0,65; -0,15] und RR: 0,69 [0,58; 0,82]). Nicht signifikant zeigte sich die Analyse, ob erniedrigte Vitamin-D-Spiegel mit einer Metastasierung assoziiert sind (SMD: -0,13 [-0,38; 0,12]). Auch dies passt zu unseren Ergebnissen. Aufgrund der geringen Studienanzahl in ihren Analysen wurde das „fixed-effects“-Modell angewendet, da die Heterogenität nicht ermittelt werden konnte. Song et al. schlussfolgern einen inversen Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Serumspiegel und der Tumordicke, kann diesen aber nicht metaanalytisch untersuchen, sondern listet die entsprechenden Studien lediglich auf. Tsai et al. stellen ebenso passend zu unseren Ergebnissen erniedrigte Serumspiegel fest bei Patienten mit einer Breslow-Dicke >1 mm (umgerechnet: SMD: -0,24 [-0,33; -0,16]). Auch Caini et al., die 2014 als erste den Zusammenhang von Vitamin D zur Melanomprognose metaanalytisch erfassen, berichten ebenso von einem inversen Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Serumspiegel zum Diagnosezeitpunkt und der Tumordicke. Sie konnten aufgrund der geringen Studienanzahl aber keinen Gesamteffektschätzer bilden.

Im Einzelnen wurde in unserer Analyse Signifikanz erreicht für den Zusammenhang der Vitamin-D-Mittelwerte und Tumordicke; Vitamin-D-Mittelwerte und Ulzerationsstatus; Vitamin-D-Mittelwerte und Mitoserate; Vitamin-D-Mangel und Tumordicke; Vitamin-D-Mangel und Mitoserate; Vitamin-D-Mangel und Melanomstadium. Keine Signifikanz zeigte sich für die Analyse: Vitamin-D-Mittelwerte und Melanomstadium. An dieser Stelle sei auf Tabelle 13 verwiesen, um die einzelnen Werte zu betrachten. Demnach ergab sich signifikante Heterogenität in den Analysen für die Vitamin-D-Mittelwerte und Mitoserate und Vitamin-D-Mittelwerte und Melanomstadium ($p = 0,03$ und $p = 0,0001$). Bei geringer Studienzahl ist aber die statistische Power des Cochran's-Q-Tests zur Detektion möglicher Heterogenität eingeschränkt. Es zeigten sich keine Hinweise auf eine mögliche Publikationsverzerrung bei Betrachtung der Funnel Plots und Durchführung der Egger-Tests (u.a. auch mit modifiziertem Standardfehler) – es sei aber auch hier erwähnt, dass diese Tests mit Vorsicht betrachtet werden sollten, da Publikationsverzerrung erst ab mindestens 10 Studien verlässlich identifiziert werden kann (Higgins et al., 2016; Zweetsloot et al., 2017; Doleman et al., 2020; Pustejovsky et al., 2019; Harrer, 2022). Wir führten Moderator- und Subgruppenanalysen durch, um die Heterogenität weiter zu untersuchen. Während sich die Studienqualität nicht als Moderatorvariable erwies, zeigte die geographische Lage ($p = 0,02$ und $p = 0,001$) einen signifikanten Einfluss für die Analysen zur

Mitoserate und zum Tumorstadium. Die Studien Südeuropas und Mitteleuropas zeigten hierbei signifikante Ergebnisse analog zu den Subgruppenanalysen zum Melanomrisiko (Frage 1 und 2). Hierbei sei aber erwähnt, dass diese Ergebnisse mit Vorsicht betrachtet werden sollten und zu hinterfragen sind, da eine Moderationsanalyse bzw. generell eine Metaregression ab 10 Studien zu empfehlen ist (Higgins et al., 2019). Wir lagen in jeder Analyse unterhalb dieser Mindestgrenze.

Zusammenfassend lässt sich anhand unserer Ergebnisse zeigen, dass die Vitamin-D-Serumspiegel signifikant mit dem Melanomrisiko und der Prognose des Melanoms zusammenhängen. Ein tatsächlicher Vitamin-D-Mangel verschlechtert weiterhin signifikant die Prognose des Malignen Melanoms (gemessen anhand sämtlicher anerkannter Prognosefaktoren), während ein Vitamin-D-Mangel nicht signifikant mit dem Entstehungsrisiko für ein Malignes Melanom zusammenzuhängen scheint. Diese Metaanalyse steht im Einklang mit der Erkenntnis aus experimentellen Forschungsergebnissen über die antikanzerogenen Eigenschaften von Vitamin D - einschließlich der Proliferationshemmung, Induktion der Differenzierung und Apoptose von Melanomzellen, Invasions- und Angiogenesehemmung der Tumorzellen (Posa et al., 2016; Tang et al., 2012; Wietrzyk et al., 2007; Mason & Reichrath 2013). Demnach gilt es, die Rolle der UV-Strahlung für das Melanom genauer zu entschlüsseln, da unsere Ergebnisse eher für die protektiven Wirkungen von UV-Strahlung sprechen, möglicherweise durch immunmodulierende Effekte oder wie Berwick et al. vermutet, durch den Moderatoreffekt von Vitamin D - eine Induktion der Melaninproduktion und eine damit einhergehend erhöhte DNA-Reparaturkapazität (Berwick et al., 2005).

Man könnte überlegen, die Haut maximaler UV-Strahlung auszusetzen, wenn der UV-Index am höchsten ist (typischerweise um die Mittagszeit), um die Produktion von Vitamin D zu maximieren, dies sollte jedoch nur für eine kurze Zeit geschehen, um das Risiko eines Erythems und weiterer Hautschäden zu minimieren (Grigalavicius et al., 2016; Sample et al., 2018). So betont die International Commission on Illumination (CIE) beispielsweise, dass es weniger als 5 Minuten dauert, um eine ausreichende tägliche Dosis Vitamin D zu produzieren, wenn nur das Gesicht und die Arme der Sonne bei einem UV-Index von 12 ausgesetzt sind. Ein Erythem entstünde ab einer Dauer von ca. 15 min (Kallioğlu et al., 2024). So könnten Sonnenschutzmittel auf Gesicht, Hände und Arme, diese Bereiche schützen, während man weniger häufig exponierte Hautpartien für eine kurze Zeit bei hohem UV-Index der Sonne aussetzen könnte, um die

Vitamin-D-Produktion zu maximieren. Dies ermögliche die Produktion von Vitamin D, ohne lange Sonnenexposition und damit das Risiko eines Erythems zu erhöhen.

Dass die Beteiligung von UV-Strahlung bei Malignem Melanom, wie unsere Ergebnisse nahelegen, komplex ist, zeigen auch folgende Beobachtungen: In Australien und den USA zeigen sich äquaturnah (in Regionen niedriger Breitengrade) die höchsten Inzidenzraten. Hier liegen auch die höchsten UV-Indizes, woraus sich eine intensive UV-Exposition und erhöhte Risiken für Sonnenbrände ableiten lassen. Ferner steht der keltische Hauttyp im Zusammenhang mit einem erhöhten Hautkrebsrisiko (S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs, 2021). In Europa stellt es sich hingegen überraschend gegensätzlich dar. Skandinavien unterscheidet sich beispielsweise deutlich vom Mittelmeerraum, der durch geringe Melanomraten heraussticht (Kallioğlu et al., 2024; Arnold et al., 2022). Generell fällt auf, wenn man die Daten zur Inzidenz zwischen den Ländern Europas vergleicht, dass die „sonnigsten“ Länder, nicht die mit den höchsten Melanominzidenzraten sind – sondern ganz im Gegenteil: Norwegen, die Schweiz, Dänemark, Slowenien und England z.B. verzeichnen die höchsten Inzidenzraten, während die Länder Südeuropas deutlich niedrigere Fallzahlen aufweisen - die Mortalitätsraten damit vergleichbar (USCS Data Visualizations; Gandini et al., 2005).

Diese Beobachtung passt zu dem Ergebnis unserer Subgruppen/Moderatoranalysen mit besonders signifikanten Ergebnissen bei den Studien aus dem südlichen Europa (Analysen zum Melanomrisiko und Prognose–Mitoserate). Man kann vermuten, dass besonders der dunklere Hauttyp (Mischtyp/Mediterraner Typ), eine gesündere Lebensweise der Südeuropäer generell (siehe fisch- und gemüsereiche mediterrane Diät, erhöhte tägliche körperliche Betätigung), die Einhaltung von Ruhezeiten zum Zeitpunkt der höchsten UV-Indizes („Siesta“-Tradition, „Pranzo“), unterschiedliche Sonnenexpositionsmuster und weitere denkbare Faktoren, diesen Zusammenhang erklären.

Auch aus diesem Grund stellt sich die Frage, ob nicht ein chronisch-gemäßigtes Sonnenexpositionsverhalten gegenüber UVB „protektiv“ sein kann (Chen et al., 2010; Holick, 2013; Holick, 2006; Garland et al., 2006; Holick et al., 2011).

5.1 Einschränkungen der Arbeit und Problematisierung

Um eine, trotz der zahlreichen und vielfältigen Untersuchungen, umfassende und strukturierte Metaanalyse durchzuführen, wurde sich streng an das Bewertungstool PRISMA („preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses“) gehalten. Es beschreibt die verschiedenen Phasen einer systematischen Übersicht und wird regelmäßig überarbeitet. Dazu gehört auch, auf die Einschränkungen der Arbeit einzugehen und Probleme bei der Evidenzsynthese aufzuzeigen.

So kam es bei der Erhebung der Daten und der Extraktion der relevanten Parameter zu Schwierigkeiten und es ergaben sich z.T. Widersprüche in den Arbeiten. Auf Nachfrage wurden die entsprechenden Autoren direkt kontaktiert und das Supplementärmaterial und weitere (Roh-) Daten angefordert. Um die Richtigkeit zu gewährleisten, wurde so u.U. die Teilnehmerzahl in bestimmten Untersuchungsgruppen oder Streuungsmaße erfragt. Die Studienqualität wurde zwar anhand des Bewertungstools „Newcastle-Ottawa-Scale“ bemessen, mögliche Formfehler, Fehler in den Berechnungen und andere inhaltliche Verzerrungen können aber nicht eruiert werden. In der Regel und auch in unserem Fall muss die NOS modifiziert und an die entsprechende Fragestellung angepasst werden. Diese Anpassung und die Auswertung der Studien durch eine Person, den „Reviewer“, stellen eine Fehlerquelle dar. In der Tat zeigt sich für die NOS eine geringe „Inter-rater-Reliabilität“ (Hartling et al., 2013).

Die Messwerte wurden in ng/ml umgerechnet, wobei oftmals nmol/l die Ausgangseinheit war. Die standardisierte Mittelwertdifferenz bot sich als Effektmaß an, um die unterschiedlichen Methoden zur Beurteilung des Outcomes zu vereinheitlichen. Um die Interpretation der standardisierten Mittelwertdifferenz zu veranschaulichen, wurden die Grenzwerte 0,2 - 0,5 für einen kleinen Effekt, 0,5 – 0,8 für einen mittleren Effekt und größer als 0,8 für einen großen Effekt herangezogen, entsprechend der Interpretation des „Cohen’s D“ (Lakens, 2013).

Generell sind, aufgrund der geringen Studienzahl, weitere umfangreiche Analysen notwendig, um eine bessere Aussagekraft, auch zur Stugeridienqualität und möglicher Publikationsverzerrung sowie Vergleichbarkeit sicherzustellen - hierbei auch im Geschlechtervergleich, in Bezug auf verschiedenen Altersgruppen und BMI-Kategorien. Eine Subgruppenanalyse und Metaregression nach Cochrane sind auch erst ab 10 Studien empfohlen. Hinweise auf Publikationsverzerrung anhand der Betrachtung der Funnel Plots, der Egger-Tests und der Funnel-Plot-Asymmetrie-Tests mit modifiziertem Standardfehler ergaben sich nicht. Nach neuesten

Forschungsergebnissen sollten Egger-Tests und Funnelplots zur standardisierten Mittelwertdifferenz mit großer Vorsicht betrachtet werden, da sie unbrauchbare und falsch-positive Ergebnissen liefern könnten. Es käme zu einer Verfälschung der Funnel-Plots und der Asymmetrie-Tests mit Standardfehler, obwohl in Wahrheit keine Publikationsverzerrung vorläge, ganz besonders bei Analysen mit geringer Studienzahl, signifikantem Interventionseffekt und vorliegender Heterogenität – was alles bei uns zu bejahen ist. Daher modifizierten wir die Asymmetrietests nach dem sog. „Pustejovsky-Rodgers Approach“ (Higgins et al., 2019; Pustejovsky et al., 2019; Harrer, 2022).

Dadurch, dass genaue Angaben über den Studienort und -zeitraum zur Fallgruppe vorhanden waren, bei der Kontrollgruppe diese Angaben aber z.T. fehlten, konnte die Möglichkeit für eine Selektionsverzerrung nicht begutachtet werden. Die Chancenverhältnisse aus den Fall-Kontroll- und Kohortenstudien waren in unserer Analyse (bis auf gekennzeichnete Ausnahmen) nicht adjustiert (sog. crude ORs), d.h. der Einfluss anderer möglicher Prädiktorvariablen/Kovariaten/Störfaktoren konnte nicht betrachtet werden. Eine Metaanalyse mit prospektiven Studien, mit entsprechender Fragestellung und einheitlicher Adjustierung gegenüber Störfaktoren erscheint zum jetzigen Stand der Wissenschaft fast unmöglich.

Im Folgenden sollen eben diese (Stör-)Faktoren thematisiert werden, die die Beurteilung des Entstehungsrisikos und der Prognose des Malignen Melanoms im Zusammenhang zum Vitamin-D-Serumspiegel einschränken könnten.

Es stehen verschiedene Messmethoden für den Vitamin-D-Serumspiegel zur Verfügung (aufgeführt in Tab. 1&2). Die Vergleichbarkeit der Messergebnisse können dadurch eingeschränkt sein (Máčová & Bičíková, 2021). Nach Häufigkeit geordnet wurden in den inkludierten Studien Immunoassays (CLIA [LIAISON-25-OH-Vitamin-D-Immunoassay] und ELISA) sowie HPLC-MS verwendet. Da in unserer Metaanalyse nur in einer Studie ELISA (25-OH-D-Euroimmunkit) und in 8 Studien HPLC-MS verwendet wurden, z.T. die Verfahren innerhalb der Studien aber auch kombiniert wurden, wird die genaue Differenzierung als besonders schwierig angesehen. Wenn man die Vitamin-D2-Einnahme durch Nahrungsmittel oder Tabletten beachtet und bedenkt, dass die am häufigsten angewendete Methode CLIA 25-OH-D3-spezifisch ist, sollten sich diese Einflussfaktoren aber als vernachlässigbar erweisen.

Die Erhebungszeiten (z.B. Jahreszeiten, saisonale Wetterbedingungen etc.) zu den Messzeitpunkten und zu den Diagnosezeitpunkten sind weiterhin zu beachten. So kann auf der Nordhalbkugel im Sommer kummuliert von einer höheren Sonnenexposition ausgegangen werden

und damit einhergehend höhere Vitamin-D-Serumspiegel erwartet werden. Durch die Vergleichbarkeit von Fällen und Kontrollen (in jeder einzelnen Analyse) kann jedoch von absoluten Schwankungen abgesehen werden, solange die Erhebung im gleichen Zeitraum erfolgte. Da teilweise spezifische Angaben fehlen und eine Adjustierung für Jahreszeiten („seasonally-adjusted“-Risikoschätzer) nicht möglich erscheint, wird im Allgemeinen von Komparabilität ausgegangen.

Die verschiedenen Erhebungsorte, Pigmentierungsgrade/Hauttypen, Verwendung von Sonnenschutzprodukten, vorherrschende Kulturen und Ethnien stellen weitere Einflussfaktoren dar (Chen et al., 2010).

Da in unserer Metaanalyse keine Studien aus äquatornahen Regionen, in denen trotz hoher Sonneneinstrahlung aufgrund von kulturellen bzw. religiösen Einflüssen eine weitestgehende Körperbedeckung (z.B. in Form eines Hijab) üblich ist, enthalten sind, können wir keine Aussage zur Beeinflussung des Vitamin-D-Serumspiegels durch Ganzkörperverschleierung treffen. Eine großflächige Bedeckung der Haut (z.B. in Form eines Hijab) vermindert nämlich signifikant die kutane Vitamin-D-Synthese. In äquatornahen Ländern kommt es ferner zu einer höheren UV-Strahlungsintensität als in Regionen höherer Breitengrade, gleichzeitig kann es aber durch den höheren Pigmentierungsgrad der Menschen in Äquatornähe zu verminderter kutanen Vitamin-D-Synthese nach UV-Exposition kommen. Der Lebensstil, die Ernährung und weitere interindividuelle Unterschiede können Einfluss auf die Vergleichbarkeit nehmen (Newton-Bishop et al., 2015; Nemazannikova et al., 2012).

Da aber von einer homogenen Verteilung zwischen Kontroll- und Fallgruppe auszugehen ist, die Risikoschätzer „gepoolt“ und die Mittelwertdifferenz standardisiert wurde, spielen sie in unserer Betrachtung eine untergeordnete Rolle.

Ein besonders zu beachtender Einfluss auf den Zusammenhang von Vitamin D und Risiko sowie Prognose des Malignen Melanoms ist die sog. Rückwärtskausalität (reverse causality): Man kann davon ausgehen, dass die Melanomerkrankung selbst den Vitamin-D-Spiegel reduziert. Der Gesundheits- und Krankheitszustand selbst reguliert also den Vitamin-D-Spiegel, nicht nur über die Möglichkeit der Sonnenvermeidung oder sozialem Rückzug der Patienten mit Beginn der Therapie (Robsahm et al., 2013). Im Rahmen der Tumorprogression kann die Vitamin-D-Synthese in der Leber beeinträchtigt sein (im Fall von Lebermetastasen). Es besteht auch z.B. bei dickeren Tumoren eine erhöhte Tendenz zu Lymphknoten- und Fernmetastasen –

sogar okkulten Metastasen - (und damit zu einem erhöhten Tumorstadium), das Tumorstadium korreliert entsprechend mit der Tumordicke.

Bezüglich der o.g. „reverse causality“ unterhält das Maligne Melanom ein lokales und/oder systemisches inflammatorisches Milieu mit erniedrigten Vitamin-D-Konzentrationen. Es konnte gezeigt werden, dass Inflammasomen (Multiproteinkomplexe, z.B. NLRP3) beim MM hochreguliert werden (u.a. durch Pannexin-1-Kanäle), oder proinflammatorische Moleküle wie der Multiligandrezeptor „RAGE“. MM zeigt außerdem autoinflammatorische Charakteristika durch spontane Freisetzung proinflammatorischer Interleukine (IL-1 β , durch Gain-of-function-Mutation in NLRP3) (Neagu et al., 2018). In der Rolle der Mastzellen in der Tumormikroumgebung beim MM ist man sich noch nicht einig. Dendritische Zellen, Langerhans Zellen, Myeloide Suppressorzelle, Makrophagen, zytotoxische-, regulatorische-, und T-Helfer-Zellen wirken im Tumorgewebe. Insgesamt scheint das Melanom als Tumor selbst die Vitamin-D-Konzentration zu reduzieren, denn Vitamin D gilt als „negatives Akute-Phase-Reagenz“ (Antonelli et al., 2023). Es steht in umgekehrter Beziehung zum CRP, was seinerseits ein unabhängiger Prognosefaktor des MM ist und mit einer Verschlechterung des melanomspezifischen Überlebens einhergeht. Der Vitamin-D-Serumspiegel sinkt durch die Melanomerkkrankung mit dem Anstieg des CRP ab, sogar konnte Fang et al. nach Adjustierung für CRP das Vitamin D als unabhängigen Prediktor des OS, MSS, und DFS ausmachen. Insgesamt sollte also die o.g. reverse Kausalität für die Interpretation der Ergebnisse dieser Metaanalyse daher beachtet werden.

Es wird sich in weiteren Studien zeigen, ob auch ein hoher Vitamin-D-Spiegel im Krankheitsverlauf (also zu späterem Zeitpunkt) protektiv bleibt und weiterhin antikanzerogen wirkt. Einigkeit herrscht derzeit darüber, dass Vitamin D die lokale Invasion und Entstehung von Mikrometastasen während der frühen Tumorentwicklung hemmt (Hutchinson et al., 2010; Bolezanska et al., 2017). Keine Einigkeit herrscht hingegen darüber, ob zu einem späteren Zeitpunkt das Rezidivrisiko mit Aufrechterhaltung hoher Vitamin-D-Werte reduziert werden kann. Theoretische Überlegungen wurden sogar angestellt, dass ein erhöhter Vitamin D Status nicht protektiv, sondern sogar für eine Progression des MM durch Immunsuppression prädisponieren könnte. Eine Inhibition von dendritischen Zellen, eine Downregulation von T-H1-Zellen, natürlichen Killerzellen und eine direkte Inhibition von T-Lymphozyten durch Vitamin D wurden beschrieben (Hutchinson et al., 2010). Ab welcher Serumkonzentration von Vitamin D und ob diese Eigenschaften für das MM relevant sind, ist hingegen noch unbekannt. Hutchinson et

al. spricht von einer Balance zwischen den antikanzerogenen Effekten auf die Tumorzellen und den möglicherweise deletären Effekten auf das Immunsystem durch Vitamin D.

Diese nachteiligen Effekte könnten für Melanomzellen in fortgeschrittenen Stadien (dicke Tumore, pT3, pT4 / bei Lymphknotenbefall oder Fernmetastasierung) wichtig werden, da hier signifikant reduzierte VDR-Expressionen auftreten. Erwähnenswert für unsere Arbeit ist, dass wir strikt als Einschlusskriterien einen maximalen Abstand der Vitamin-D-Messung zum Diagnosezeitpunkt von 6-12 Monaten für die Analysen zum Risiko und zur Prognose gewählt haben, um auch so die mögliche Verzerrung durch umgekehrte Kausalität zu minimieren.

5.2 Implikationen und Ausblick

Zum aktuellen Wissensstand der Hautkrebsforschung trägt diese Arbeit als größte Analyse zum Zusammenhang Melanomrisiko und Vitamin D und als erste uns bekannte Analyse zu sämtlichen Prognosefaktoren des MM und Vitamin D bei. Die Ergebnisse dieser Arbeit sind von großer Bedeutung für Patienten mit Malignem Melanom sowie deren behandelnde Ärzte. Der Nachweis des Zusammenhangs von Hautkrebsrisiko und Prognose des MM zu einem Vitamin-D-Status <20 ng/ml / Vitamin-D-Mangel könnte die Supplementierung des Vitamins als eine begleitende Therapie oder als Prophylaxe begründen.

Einige Möglichkeiten zur Erhöhung der Serum-Vitamin-D-Werte von Melanompatienten und (Krebs-)Patienten im Allgemeinen, lassen sich anmerken:

Da ein kontinuierliches Expositionsmuster gegenüber Sonnenlicht vermutlich protektive und prognoseverbessernde Eigenschaften bei Melanompatienten hat und außerdem Untersuchungen eine geringere melanomspezifische Sterblichkeit und eine bessere Überlebensrate bei maßvoller Sonnenexposition nahelegen, könnte so der oft defizitäre Vitamin D Status bei Melanompatienten und Patienten mit Krebserkrankungen im Allgemeinen, ausgeglichen werden (Gandini et al., 2016). Praktisch sollte aber weiterhin intensiv über die Risiken einer übermäßigen Sonnenexposition aufgeklärt werden.

Eine orale Vitamin D Substitution könnte empfohlen werden, da die Supplementierung von Vitamin D Präparaten mit einem geringeren Melanomrisiko und bei Melanompatienten mit einer besseren Prognose ihrer Erkrankung einherzugehen scheint.

Mit unseren Analysen konnten wir eine Assoziation bzw. Korrelation hinsichtlich Vitamin D und Melanomrisiko und -prognose feststellen. Ausdrücklich sei betont, dass dies keine Kausalität begründet, denn hier wären groß angelegte Interventionsstudien - hochqualitative prospektive teilnehmerstarke Studien (Evidenzlevel 1-2a) - nötig. Mit welchen Methoden aus Beobachtungsstudien tatsächlich Kausalität begründet werden kann, ist noch Gegenstand aktueller Forschung. Auf der Basis von zahlreichen Moderatoranalysen konnte die Interpretation unserer Analysen weiterhin präzisiert werden.

6 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** Inzidenz- und Sterblichkeitsverteilung der Melanome weltweit für 2020, S. 6
- Abb. 2:** Darstellung der Newcastle-Ottawa Assessment Scale (NOS), S. 34-36
- Abb. 3:** Flussdiagramm zur Literaturrecherche dieser Arbeit, S. 41
- Abb. 4:** Forest Plot – Metaanalyse der Vitamin-D-Mittelwerte, S. 62
- Abb. 5:** Funnel Plot – Metaanalyse der Vitamin-D-Mittelwerte, S. 62
- Abb. 6:** Forest Plot – Metaanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml, S. 65
- Abb. 7:** Funnel Plot – Metaanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml, S. 65
- Abb. 8:** Forest Plot – Metaanalyse der Vitamin-D-Mittelwerte bei Patienten mit Tumordicken: >1 mm vs. ≤ 1 mm, S. 68
- Abb. 9:** Funnel Plot – Metaanalyse der Vitamin-D-Mittelwerte bei Patienten mit Tumordicken: ≤ 1 mm vs. >1 mm, S. 69
- Abb. 10:** Forest Plot – Metaanalyse der Vitamin-D-Mittelwerte bei Patienten mit ulzeriertem vs. nicht ulzeriertem Melanom, S. 71
- Abb. 11:** Funnel Plot – Metaanalyse der Vitamin-D-Mittelwerte bei Patienten mit vs. ohne ulzeriertes Melanom, S. 72
- Abb. 12:** Forest Plot – Metaanalyse der Vitamin-D-Mittelwerte bei Patienten mit vs. ohne Mitosenachweis, S. 74
- Abb. 13:** Funnel Plot – Metaanalyse der Vitamin-D-Mittelwerte bei Patienten mit vs. ohne Mitosenachweis, S. 74
- Abb. 14:** Forest Plot – Metaanalyse der Vitamin-D-Mittelwerte bei Patienten mit hohem vs. niedrigem Melanomstadium, S. 77

- Abb. 15:** Funnel Plot – Metaanalyse der Vitamin-D-Mittelwerte bei Patienten mit niedrigem vs. hohem Melanomstadium, S. 78
- Abb. 16:** Forest Plot – Metaanalyse des Vitamin-D-Status ≤ 20 ng/ml bei Patienten mit hoher und niedriger Tumordicke, S. 80
- Abb. 17:** Funnel Plot – Metaanalyse des Vitamin-D-Status ≤ 20 ng/ml bei Patienten mit hoher vs. niedriger Tumordicke, S. 80
- Abb. 18:** Forest Plot – Metaanalyse des Vitamin-D-Status ≤ 20 ng/ml bei Patienten, ^ mit vs. ohne Mitosenachweis, S. 82
- Abb. 19:** Funnel Plot – Metaanalyse des Vitamin-D-Status ≤ 20 ng/ml bei Patienten mit vs. ohne Mitosenachweis, S. 83
- Abb. 20:** Forest Plot – Metaanalyse des Vitamin-D-Status ≤ 20 ng/ml bei Patienten mit hohem vs. niedrigem Melanomstadium, S. 88
- Abb. 21:** Funnel Plot – Metaanalyse des Vitamin-D-Status < 20 ng/ml bei Patienten mit hohem vs. niedrigem Melanomstadium, S. 86

7 Tabellenverzeichnis

- Tab. 1:** Studiencharakteristika der Metaanalyse zum Melanomrisiko, S. 42/43
- Tab. 2:** Studiencharakteristika der Metaanalyse zur Prognose des Malignen Melanoms, S. 44-48
- Tab. 3:** Qualitätsbeurteilung der Studien und Einschätzung der Verzerrung, S. 58
- Tab. 4:** Vergleich der Mittelwerte der Melanompatienten und gesunden Kontrollen, S. 61
- Tab. 5:** Vergleich des Erkrankungsrisikos für Melanom bei Patienten mit vs. ohne einen Vitamin-D-Mangel, S. 64
- Tab. 6:** Vergleich der Mittelwerte der Melanompatienten in den Kategorien Tumordicke: ≤ 1 mm und > 1 mm, S. 68
- Tab. 7:** Vergleich der Mittelwerte der Melanompatienten in den Kategorien ulzeriert vs. nicht ulzerierte Tumore, S. 70
- Tab. 8:** Vergleich der Mittelwerte der Melanompatienten mit und ohne Mitosenachweis, S. 73

Tab. 9:	Vergleich der Mittelwerte der Melanompatienten mit niedrigem vs. hohem Melanomstadium, S. 76
Tab. 10:	Vergleich von hoher und niedriger Tumordicke bei Melanompatienten mit und ohne Vitamin-D-Mangel, S. 79
Tab. 11:	Vergleich der Vitamin-D-Mangel-Prävalenzen bei Melanompatienten. mit vs. ohne Mitosenachweis, S. 82
Tab. 12:	Vorkommen eines hohen Tumorstadiums bei Patienten mit Vitamin-D-Mangel und ohne Vitamin-D-Mangel, S. 84
Tab. 13:	Ergebnisse der Metaanalyse zusammengefasst, S. 87

8 Abkürzungsverzeichnis

1,24,25(OH)3D3	1,24,25-Trihydroxycholecalciferol
1,25(OH)2D3	1,25-Dihydroxycholecalciferol, Calcitriol
24,25(OH)2D3	24,25-Dihydroxycholecalciferol
25(OH)D3	25-Hydroxycholecalciferol, 25-Hydroxyvitamin D, Calcidiol
7-DHC	7-Dehydrocholesterol
ALM	Akral-lentiginöses Melanom
BMI	Body mass index
CD	Cluster of differentiation
CLIA	Chemilumineszenz Immunoassay
CYP24	24-Hydroxylase
CYP27A1	25-Hydroxylase
CYP27B1	1 α -Hydroxylase
DBP	Vitamin-D-bindendes Protein
EGFR	Epidermal growth factor
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FGF-23	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23

GADD45	Growth Arrest and DNA Damage-inducible protein 45
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
I.E.	Internationale Einheit
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
INF-α	Interferon- α
KI/CI	Konfidenzintervall
KO	Kontrollen
LMM	Lentigo-maligna Melanom
MHC	Major Histocompatibility Complex
MW	Mittelwert
NAP2b	sodium-dependent phosphate transport protein 2b
NM	Noduläres Melanom
NOS	Newcastle Ottawa Scale
OR	Odds Ratio
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren
PTH	Parathormon
RIA	Radioimmunoassay
RXR	Rezeptor der Retinsäure-Rezeptor-Unterfamilie
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler/ standard error
SNP	single nucleotide polymorphism (Einzelnukleotid-Polymorphismus)
SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
TGFα	Tumor growth factor
Th1	T-Helferzellen vom Subtyp 1
Th17	T-Helferzellen vom Subtyp 17
TNF-Alpha	Tumornekrosefaktor-Alpha
TRPV6	Transient Receptor Potential Vanilloid subfamily member 6

UV	Ultraviolette Strahlung
VDR	Vitamin-D-Rezeptor

9 Literaturverzeichnis

Das Literaturverzeichnis wurde anhand der Formatvorlage für das Literaturverwaltungsprogramm Zotero gemäß Anlage III der Richtlinie für Doktoranden der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes erstellt.

1. (2020) S3 – Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 18:ddg.14307
2. (2021) S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs
3. Antonelli MJ, Kushner I, Epstein M (2023) The constellation of vitamin D, the acute-phase response, and inflammation. CCJM 90:85–89
4. Ardalan MR, Maljaei H, Shoja MM, Piri AR, Khosroshahi HT, Noshad H, Argani H (2007) Calcitriol Started in the Donor, Expands the Population of CD4+CD25+ T Cells in Renal Transplant Recipients. Transplantation Proceedings 39:951–953
5. Arnold M, Singh D, Laversanne M, Vignat J, Vaccarella S, Meheus F, Cust AE, De Vries E, Whiteman DC, Bray F (2022) Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. JAMA Dermatol 158:495
6. Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, Soong S, Scolyer RA, Watson GF, Colman MH, Zhang Y (2003) Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: An analysis of 3661 patients from a single center. Cancer 97:1488–1498
7. Balch CM, Buzaid AC, Soong S-J, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID,

- Gershenwald JE, Houghton A, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI, Sober A, Thompson JA, Thompson JF (2001) Final Version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma. *JCO* 19:3635–3648
8. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S, Eggermont AM, Flaherty KT, Gimotty PA, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MC, Morton DL, Ross MI, Sober AJ, Sondak VK (2009) Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *JCO* 27:6199–6206
 9. Barricklow Z, DiVincenzo MJ, Angell CD, Carson WE (2022) Ulcerated Cutaneous Melanoma: A Review of the Clinical, Histologic, and Molecular Features Associated with a Clinically Aggressive Histologic Phenotype. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 15:1743–1757
 10. Belbasis L, Stefanaki I, Stratigos AJ, Evangelou E (2016) Non-genetic risk factors for cutaneous melanoma and keratinocyte skin cancers: An umbrella review of meta-analyses. *J Dermatol Sci* 84:330–339
 11. Bell NH, Epstein S, Greene A, Shary J, Oexmann MJ, Shaw S (1985) Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest* 76:370–373
 12. Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, Fine J, Kricker A, Eberle C, Barnhill R (2005) Sun Exposure and Mortality From Melanoma. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 97:195–199
 13. Bikle DD (2011) The vitamin D receptor: a tumor suppressor in skin. *Discov Med* 11:7–17

14. Bikle DD, Xie Z, Tu C-L (2012) Calcium regulation of keratinocyte differentiation. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism* 7:461–472
15. Birke M (2019) Metaanalyse und systematische Übersichtsarbeit über die Assoziation von Polymorphismen im Vitamin D Rezeptor Gen mit dem Melanomrisiko.
16. Bischoff-Ferrari HA (2007) How to select the doses of vitamin D in the management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 18:401–407
17. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B (2006) Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *The American Journal of Clinical Nutrition* 84:18–28
18. Boi S, Cristofolini M, Micciolo R, Polla E, Palma PD (2003) Epidemiology of Skin Tumors: Data from the Cutaneous Cancer Registry in Trentino, Italy. *J Cutan Med Surg* 7:300–305
19. Bolerazska B, Rabajdova M, Spakova I, Marekova M (2017) Current knowledge on the active form of Vitamin D synthesized in the skin and its effects on malignant melanoma. *neo* 64:1–12
20. Brown RB (2019) Author Response to “In Defense of the UVB-Vitamin D-Cancer Hypothesis.”. *Endocrine* 66:430–431
21. Brożyna AA, Hoffman RM, Slominski AT (2020) Relevance of Vitamin D in Melanoma Development, Progression and Therapy. *Anticancer Res* 40:473–489
22. Buttiglieri C, Monagheddu C, Petroni P, Saini A, Dogliotti L, Ciccone G, Berruti A (2011) Prognostic role of vitamin d status and efficacy of vitamin D supplementation in cancer patients: a systematic review. *Oncologist* 16:1215–1227
23. Caini S, Boniol M, Tosti G, Magi S, Medri M, Stanganelli I, Palli D, Assedi M, Mar-

- mol VD, Gandini S (2014) Vitamin D and melanoma and non-melanoma skin cancer risk and prognosis: a comprehensive review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 50:2649–2658
24. Cancer (IARC) TIA for R on Global Cancer Observatory. URL: <https://gco.iarc.fr/>
 25. Cashman KD (2020) Vitamin D Deficiency: Defining, Prevalence, Causes, and Strategies of Addressing. *Calcif Tissue Int* 106:14–29
 26. Chapuy M-C, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ (1997) Prevalence of Vitamin D Insufficiency in an Adult Normal Population. *Osteoporosis International* 7:439–443
 27. Chen H, Weng QY, Fisher DE (2014) UV Signaling Pathways within the Skin. *Journal of Investigative Dermatology* 134:2080–2085
 28. Chen TC, Lu Z, Holick MF (2010) *Photobiology of Vitamin D*. Humana Press, Totowa, NJ. URL: https://doi.org/10.1007/978-1-60327-303-9_2
 29. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G (2016) Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev* 96:365–408
 30. Chung C, Silwal P, Kim I, Modlin RL, Jo E-K (2020) Vitamin D-Cathelicidin Axis: at the Crossroads between Protective Immunity and Pathological Inflammation during Infection. *Immune Netw* 20:e12
 31. CI5 - Home. URL: <https://ci5.iarc.fr/Default.aspx>
 32. Cirenajwis H (2016) Molecular Subtypes of Melanoma. *Biological and Clinical Sig*

nificance. Lund University: Faculty of Medicine, Lund. URL: [http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path\[\]=3655&pubmed-linkout=1](http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path[]=3655&pubmed-linkout=1)

33. Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, Holick MF (1982) INCREASED SKIN PIGMENT REDUCES THE CAPACITY OF SKIN TO SYNTHESISE VITAMIN D₃. *The Lancet* 319:74–76
34. Cohen J (1988) *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed edition. L. Erlbaum Associates, Hillsdale, N.J
35. Colston K, Colston MJ, Feldman D (1981) 1,25-DIHYDROXYVITAMIN D₃ AND MALIGNANT MELANOMA: THE PRESENCE OF RECEPTORS AND INHIBITION OF CELL GROWTH IN CULTURE. *Endocrinology* 108:1083–1086
36. Cui A, Zhang T, Xiao P, Fan Z, Wang H, Zhuang Y (2023) Global and regional prevalence of vitamin D deficiency in population-based studies from 2000 to 2022: A pooled analysis of 7.9 million participants. *Front Nutr* 10:1070808
37. Dessinioti C, Befon A, Stratigos AJ (2023) The Association of Nevus-Associated Melanoma with Common or Dysplastic Melanocytic Nevus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* 15:856
38. Doi SA, Furuya-Kanamori L, Xu C, Lin L, Chivese T, Thalib L (2022) Controversy and Debate: Questionable utility of the relative risk in clinical research: Paper 1: A call for change to practice. *Journal of Clinical Epidemiology* 142:271–279
39. Doleman B, Freeman SC, Lund JN, Williams JP, Sutton AJ (2020) Funnel plots may show asymmetry in the absence of publication bias with continuous outcomes dependent on baseline risk: presentation of a new publication bias test. *Research Synthesis Methods* 11:522–534

40. EBM: Levels of Evidence - Essential Evidence Plus. URL:
https://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford
41. Eddy K, Chen S (2020) Overcoming Immune Evasion in Melanoma. *IJMS* 21:8984
42. Eggermont AM, Spatz A, Robert C (2014) Cutaneous melanoma. *The Lancet* 383:816–827
43. Ellison TI, Smith MK, Gilliam AC, MacDonald PN (2008) Inactivation of the Vitamin D Receptor Enhances Susceptibility of Murine Skin to UV-Induced Tumorigenesis. *Journal of Investigative Dermatology* 128:2508–2517
44. Elwood JM, Gallagher RP (1998) Body site distribution of cutaneous malignant melanoma in relationship to patterns of sun exposure. *Int J Cancer* 78:276–280
45. Elwood JM, Jopson J (1997) Melanoma and sun exposure: An overview of published studies. *Int J Cancer* 73:198–203
46. Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schüz J, Zeeb H, Greinert R, Breitbart EW, Bray F (2013) International trends in the incidence of malignant melanoma 1953-2008 are recent generations at higher or lower risk? *Int J Cancer* 132:385–400
47. Eyles D, Burne T, McGrath J (2011) Vitamin D in fetal brain development. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 22:629–636
48. Fedirko V, Riboli E, Tjønneland A, Ferrari P, Olsen A, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJB, Norat T, Jansen EHJM, Dahm CC, Overvad K, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F, Racine A, Lukanova A, Teucher B, Boeing H, Aleksandrova K, Trichopoulou A, Benetou V, Trichopoulos D, Grioni S, Vineis P, Panico S, Palli D, Tumino R, Siersema PD, Peeters PH, Skeie G, Brustad M, Chirlaque M-D, Barricarte A, Ramón Quirós J, Sánchez MJ, Dorronsoro M, Bonet C, Palmqvist R, Hallmans G, Key TJ, Crowe F, Khaw K-T, Wareham N, Romieu I, McKay J, Wark PA, Romaguera

- D, Jenab M (2012) Prediagnostic 25-hydroxyvitamin D, VDR and CASR polymorphisms, and survival in patients with colorectal cancer in western European populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21:582–593
49. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [10/5/2023]
 50. Fisher SA, Rahimzadeh M, Brierley C, Gration B, Doree C, Kimber CE, Plaza Cajide A, Lamikanra AA, Roberts DJ (2019) The role of vitamin D in increasing circulating T regulatory cell numbers and modulating T regulatory cell phenotypes in patients with inflammatory disease or in healthy volunteers: A systematic review. *PLoS ONE* 14:e0222313
 51. Furdova A, Czanner G, Koller J, Vesely P, Furda R, Pridavkova Z (2023) Amniotic membrane application in surgical treatment of conjunctival tumors. *Sci Rep* 13:2835
 52. Fusar-Poli P, Radua J (2018) Ten simple rules for conducting umbrella reviews. *BMJ Ment Health* 21:95–100
 53. Gandini S, Montella M, Ayala F, Benedetto L, Rossi CR, Vecchiato A, Corradin MT, De Giorgi V, Queirolo P, Zannetti G, Giudice G, Borroni G, Forcignanò R, Peris K, Tosti G, Testori A, Trevisan G, Spagnolo F, Ascierto PA (2016) Sun exposure and melanoma prognostic factors. *Oncology Letters* 11:2706–2714
 54. Gandini S, Raimondi S, Gnagnarella P, Doré J-F, Maisonneuve P, Testori A (2009) Vitamin D and skin cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 45:634–641
 55. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, Melchi CF (2005) Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *European Journal of Cancer* 41:28–44

56. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, Melchi CF (2005) Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *European Journal of Cancer* 41:45–60
57. Garbe C, Herausgeber (2006) *Management des Melanoms: [Diagnosestellung, Therapie, Nachsorge]; mit 72 Tabellen.* Springer Medizin, Heidelberg
58. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, Grob J-J, Malveyh J, Newton-Bishop J, Stratigos AJ, Pehamberger H, Eggermont AM (2016) Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2016. *European Journal of Cancer* 63:201–217
59. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, Holick MF (2006) The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 96:252–261
60. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, Lazar AJ, Faries MB, Kirkwood JM, McArthur GA, Haydu LE, Eggermont AMM, Flaherty KT, Balch CM, Thompson JF, for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform (2017) Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual: Melanoma Staging: AJCC 8th Edition. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 67:472–492
61. Gianicolo EAL, Eichler M, Muensterer O, Strauch K, Blettner M (2020) *Methods for Evaluating Causality in Observational Studies.* Deutsches Ärzteblatt international
62. Goding CR (2000) Mitf from neural crest to melanoma: signal transduction and transcription in the melanocyte lineage. *Genes Dev* 14:1712–1728
63. Grant WB (2009) How strong is the evidence that solar ultraviolet B and vitamin D reduce the risk of cancer? An examination using Hill’s criteria for causality: An examination using Hill’s criteria for causality. *Dermato-Endocrinology* 1:17–24

64. Grant WB, Boucher BJ (2017) Randomized controlled trials of vitamin D and cancer incidence: A modeling study. *PLoS ONE* 12:e0176448
65. Grigalavicius M, Moan J, Dahlback A, Juzeniene A (2016) Daily, seasonal, and latitudinal variations in solar ultraviolet A and B radiation in relation to vitamin D production and risk for skin cancer. *Int J Dermatology* 55:
66. Groves NJ, McGrath JJ, Burne THJ (2014) Vitamin D as a Neurosteroid Affecting the Developing and Adult Brain. *Annu Rev Nutr* 34:117–141
67. Harrer M (2022) *Doing meta-analysis with R: a hands-on guide*. First edition edition. CRC Press/Taylor & Francis Group, Boca Raton
68. Hartling L, Milne A, Hamm MP, Vandermeer B, Ansari M, Tsertsvadze A, Dryden DM (2013) Testing the Newcastle Ottawa Scale showed low reliability between individual reviewers. *Journal of Clinical Epidemiology* 66:982–993
69. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A (2003) Calcium Absorption Varies within the Reference Range for Serum 25-Hydroxyvitamin D. *Journal of the American College of Nutrition* 22:142–146
70. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, Herausgeber (2019) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 1. edition. Wiley
71. 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
72. Hintzpeter B, Scheidt-Nave C, Müller MJ, Schenk L, Mensink GBM (2008) Higher Prevalence of Vitamin D Deficiency Is Associated with Immigrant Background among Children and Adolescents in Germany,. *The Journal of Nutrition* 138:1482–149

73. Holick MF (2006) High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health. *Mayo Clinic Proceedings* 81:353–373
74. Holick MF (2007) Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 357:266–281
75. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96:1911–1930
76. Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E (2007) Vitamin D and Skin Physiology: A D-Lightful Story. *J Bone Miner Res* 22:V28–V33
77. Holick MF, Herausgeber (2013) Vitamin D: physiology, molecular biology, and clinical applications. Second edition edition. Humana Press, New York
78. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, Petruschke RA, Chen E, de Papp AE (2005) Prevalence of Vitamin D Inadequacy among Postmenopausal North American Women Receiving Osteoporosis Therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90:3215–3224
79. Holick MF, Tian XQ, Allen M (1995) Evolutionary importance for the membrane enhancement of the production of vitamin D₃ in the skin of poikilothermic animals. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:3124–3126
80. Hutchinson PE, Osborne JE, Pringle JH (2010) Higher Serum 25-Hydroxy Vitamin D₃ Levels at Presentation Are Associated With Improved Survival From Melanoma, But There Is No Evidence That Later Prevailing Levels Are Protective. *JCO* 28:e492–e493

81. in 't Hout FEM, Haydu LE, Murali R, Bonenkamp JJ, Thompson JF, Scolyer RA (2012) Prognostic Importance of the Extent of Ulceration in Patients With Clinically Localized Cutaneous Melanoma. *Annals of Surgery* 255:1165–1170
82. Ito A, Kondo S, Tada K, Kitano S (2015) Clinical Development of Immune Check point Inhibitors. *BioMed Research International* 2015:1–12
83. Jäger KC (2020) Immunhistochemische Untersuchung prognostischer Marker beim malignen Melanom.
84. James SY, Mercer E, Brady M, Binderup L, Colston KW (1998) EB1089, a synthetic analogue of vitamin D, induces apoptosis in breast cancer cells *in vivo* and *in vitro*: EB1089. *British Journal of Pharmacology* 125:953–962
85. Kallioğlu MA, Sharma A, Kallioğlu A, Kumar S, Khargotra R, Singh T (2024) UV in dex-based model for predicting synthesis of (pre-)vitamin D3 in the mediterranean basin. *Sci Rep* 14:3541
86. Kesby JP, Eyles DW, Burne THJ, McGrath JJ (2011) The effects of vitamin D on brain development and adult brain function. *Molecular and Cellular Endocrinology* 347:121–127
87. Keung EZ, Gershenwald JE (2018) The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Review of Anticancer Therapy* 18:775–784
88. Knippschild S, Baulig C, Krummenauer F Heterogenität in Meta-Analysen – kein Vergleich von Äpfeln und Birnen erlaubt
89. Koch-Institut R Krebs in Deutschland für 2017/2018.
90. Kong J, Zhang Z, Musch MW, Ning G, Sun J, Hart J, Bissonnette M, Li YC (2008)

Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 294:G208–G216

91. Lakens D (2013) Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs. *Front Psychol* 4:
92. Laskar R, Ferreiro-Iglesias A, Bishop DT, Iles MM, Kanetsky PA, Armstrong BK, Law MH, Goldstein AM, Aitken JF, Giles GG, Australian Melanoma Family Study Investigators, Leeds Case–Control Study Investigators, Robbins HA, Cust AE (2021) Risk factors for melanoma by anatomical site: an evaluation of aetiological heterogeneity*. *Br J Dermatol* 184:1085–1093
93. Lee JA, Strickland D (1980) Malignant melanoma: social status and outdoor work. *Br J Cancer* 41:757–763
94. Liao EP, Herausgeber (2018) *Extraskkeletal effects of Vitamin D: a clinical guide*. Humana Press, Cham, Switzerland
95. Lideikaitė A, Mozūraitienė J, Letautienė S (2017) Analysis of prognostic factors for melanoma patients. *Acta Med Litu* 24:25–34
96. Loras A, Gil-Barrachina M, Marqués-Torrejón MÁ, Perez-Pastor G, Martinez-Cadenas C (2022) UV-Induced Somatic Mutations Driving Clonal Evolution in Healthy Skin, Nevus, and Cutaneous Melanoma. *Life* 12:1339
97. M, Liu X, Liu N, Yang T, Shi P, He R, Chen M (2019) Association between Polymorphisms of Vitamin D Receptor and Lung Cancer Susceptibility: Evidence from an Updated Meta-analysis. *J Cancer* 10:3639–3649
98. MacKee PH, Calonje E, Luther PJ (2009) *Diagnostic atlas of melanocytic pathology: Expert Consult Online + Print*. 1st publ edition. Mosby, Elsevier, Edinburgh

99. MacLaughlin J, Holick MF (1985) Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃. *J Clin Invest* 76:1536–1538
100. Máčová L, Bičíková M (2021) Vitamin D: Current Challenges between the Laboratory and Clinical Practice. *Nutrients* 13:1758
101. Mahamat-Saleh Y, Aune D, Schlesinger S (2020) 25-Hydroxyvitamin D status, vitamin D intake, and skin cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Sci Rep* 10:13151
102. Mahamat-Saleh Y, Aune D, Schlesinger S (2020) 25-Hydroxyvitamin D status, vitamin D intake, and skin cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Sci Rep* 10:13151
103. Malabanan A, Veronikis I, Holick M (1998) Redefining vitamin D insufficiency. *The Lancet* 351:805–806
104. Mar V, Roberts H, Wolfe R, English DR, Kelly JW (2013) Nodular melanoma: A distinct clinical entity and the largest contributor to melanoma deaths in Victoria, Australia. *Journal of the American Academy of Dermatology* 68:568–575
105. Maresca V, Flori E, Picardo M (2015) Skin phototype: a new perspective. *Pigment Cell Melanoma Res* 28:378–389
106. Mason RS, Reichrath J (2013) Sunlight vitamin D and skin cancer. *Anticancer Agents Med Chem* 13:83–97
107. Matsuda S, Kitagishi Y (2013) Peroxisome Proliferator-Activated Receptor and Vitamin D Receptor Signaling Pathways in Cancer Cells. *Cancers* 5:1261–1270

108. Miettinen OS (1970) Estimation of Relative Risk from Individually Matched Series. *Biometrics* 26:75
109. Mocellin S, Zavagno G, Nitti D (2008) The prognostic value of serum S100B in patients with cutaneous melanoma: A meta-analysis. *Int J Cancer* 123:2370–2376
110. Mohr SB (2009) A Brief History of Vitamin D and Cancer Prevention. *Annals of Epidemiology* 19:79–83
111. Montori VM, Smieja M, Guyatt GH (2000) Publication Bias: A Brief Review for Clinicians. *Mayo Clinic Proceedings* 75:1284–1288
112. Mostafa WZ, Hegazy RA (2015) Vitamin D and the skin: Focus on a complex relationship: A review. *J Adv Res* 6:793–804
113. Muscogiuri G, Barrea L, Somma CD, Laudisio D, Salzano C, Pugliese G, de Alteriis G, Colao A, Savastano S (2019) Sex Differences of Vitamin D Status across BMI Classes: An Observational Prospective Cohort Study. *Nutrients* 11:3034
114. Narvaez CJ, Matthews D, LaPorta E, Simmons KM, Beaudin S, Welsh J (2014) The impact of vitamin D in breast cancer: genomics, pathways, metabolism. *Front Physiol* 5:213
115. Neagu M, Constantin C, Caruntu C, Dumitru C, Surcel M, Zurac S (2018) Inflammation: A key process in skin tumorigenesis (Review). *Oncol Lett*
116. Negri M, Gentile A, de Angelis C, Montò T, Patalano R, Colao A, Pivonello R, Pivonello C (2020) Vitamin D-Induced Molecular Mechanisms to Potentiate Cancer Therapy and to Reverse Drug-Resistance in Cancer Cells. *Nutrients* 12:1798

117. Nemazannikova N, Antonas K, Dass CR (2012) Role of vitamin D metabolism in cutaneous tumour formation and progression. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 65:2–10
118. Newton-Bishop JA, Davies JR, Latheef F, Randerson-Moor J, Chan M, Gascoyne J, Waseem S, Haynes S, O'Donovan C, Bishop DT (2015) 25-Hydroxyvitamin D₂/D₃ levels and factors associated with systemic inflammation and melanoma survival in the Leeds Melanoma Cohort. *Int J Cancer* 136:2890–2899
119. Nürnberg B (2008) Bedeutung des 25-Hydroxyvitamin D-Serumspiegels für Pathogenese und Progress des malignen Melanoms.
120. Oda Y, Uchida Y, Moradian S, Crumrine D, Elias PM, Bikle DD (2009) Vitamin D Receptor and Coactivators SRC2 and 3 Regulate Epidermis-Specific Sphingolipid Production and Permeability Barrier Formation. *Journal of Investigative Dermatology* 129:1367–1378
121. Parker ER (2021) The influence of climate change on skin cancer incidence – A review of the evidence. *International Journal of Women's Dermatology* 7:17–27
122. Pathak S, Zito PM (2022) Clinical Guidelines For The Staging, Diagnosis, and Management Of Cutaneous Malignant Melanoma. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572149/>
123. Pérez-Tomás R, Pérez-Guillén I (2020) Lactate in the Tumor Microenvironment: An Essential Molecule in Cancer Progression and Treatment. *Cancers* 12:3244
124. Piotrowska A, Wierzbicka J, Żmijewski MA (2016) Vitamin D in the skin physiology and pathology. *Acta Biochim Pol* 63:

125. Posa F, Di Benedetto A, Colaianni G, Cavalcanti-Adam EA, Brunetti G, Porro C, Trotta T, Grano M, Mori G (2016) Vitamin D Effects on Osteoblastic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells from Dental Tissues. *Stem Cells International* 2016:1–9
126. Premi S, Wallisch S, Mano CM, Weiner AB, Bacchiocchi A, Wakamatsu K, Bechara EJH, Halaban R, Douki T, Brash DE (2015) Photochemistry. Chemiexcitation of melanin derivatives induces DNA photoproducts long after UV exposure. *Science* 347:842–847
127. Pustejovsky JE, Rodgers MA (2019) Testing for funnel plot asymmetry of standardized mean differences. *Research Synthesis Methods* 10:57–71
128. Read J, Wadt KAW, Hayward NK (2016) Melanoma genetics. *J Med Genet* 53:1–14
129. Read RL, Haydu L, Saw RPM, Quinn MJ, Shannon K, Spillane AJ, Stretch JR, Scolyer RA, Thompson JF (2015) In-transit Melanoma Metastases: Incidence, Prognosis, and the Role of Lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol* 22:475–481
130. Reichrath J (2006) The challenge resulting from positive and negative effects of sunlight: How much solar UV exposure is appropriate to balance between risks of vitamin D deficiency and skin cancer? *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 92:9–16
131. Reichrath J (2020) Lessons Learned from Paleolithic Models and Evolution for Human Health: A Snap Shot on Beneficial Effects and Risks of Solar Radiation. Springer International Publishing, Cham. URL: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-46227-7_1
132. Ribero S, Davies JR, Requena C, Carrera C, Glass D, Rull R, Vidal-Sicart S, Vilalta A, Alos L, Soriano V, Quaglino P, Traves V, Newton-Bishop JA, Nagore E, Malvehy J, Puig S, Bataille V (2015) High nevus counts confer a favorable prognosis in melanoma patients. *Int J Cancer* 137:1691–1698

133. Rioux B, Rouanet J, Akil H, Besse S, Debiton E, Bouchon B, Degoul F, Quintana M (2019) Determination of eumelanin and pheomelanin in melanomas using solid-phase extraction and high performance liquid chromatography–diode array detection (HPLC-DAD) analysis. *Journal of Chromatography B* 1113:60–68
134. Robsahm T, Schwartz G, Tretli S (2013) The Inverse Relationship between 25-Hydroxyvitamin D and Cancer Survival: Discussion of Causation. *Cancers* 5:1439–1455
135. Roller E (2003) Epidemiologische Studie an 202 metastasierten Melanompatienten der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/Epidemiologische-Studie-an-202-metastasierten-der-Direktor/ac062bf4d1a11e5cc276126ab6810a67cdc56835>
136. Sample A, He Y-Y (2018) Mechanisms and prevention of UV-induced melanoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 34:13–24
137. San-Millán I, Brooks GA (2016) Reexamining cancer metabolism: lactate production for carcinogenesis could be the purpose and explanation of the Warburg Effect. *CARCIN* bgw127
138. Saternus R, Vogt T, Reichrath J (2018) Hauttypen, Hautpigmentierung und Melaninsynthese: wichtige Instrumente der menschlichen Haut zur Anpassung an die UV-Strahlung. *Akt Dermatol* 44:210–215
139. Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2020) Cancer statistics, 2020. *CA A Cancer J Clin* 70:7–30
140. Silva GS, Rosenbach M (2021) Climate change and dermatology: An introduction to a special topic, for this special issue. *International Journal of Women’s Dermatology* 7:3–7

141. Simoni RD, Hill RL, Vaughan M (2002) Nutritional Biochemistry and the Discovery of Vitamins: the Work of Elmer Verner McCollum. *Journal of Biological Chemistry* 277:e8–e10
142. Skaaby T, Husemoen LLN, Thuesen BH, Pisinger C, Jørgensen T, Roswall N, Larsen SC, Linneberg A (2014) Prospective population-based study of the association between serum 25-hydroxyvitamin-D levels and the incidence of specific types of cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 23:1220–1229
143. Slominski AT, Brożyna AA, Zmijewski MA, Józwicki W, Jetten AM, Mason RS, Tuckey RC, Elmetts CA (2017) Vitamin D signaling and melanoma: role of vitamin D and its receptors in melanoma progression and management. *Laboratory Investigation* 97:706–724
144. Song Y, Lu H, Cheng Y (2022) To identify the association between dietary vitamin D intake and serum levels and risk or prognostic factors for melanoma-systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 12:e052442
145. Takeshima N, Sozu T, Tajika A, Ogawa Y, Hayasaka Y, Furukawa TA (2014) Which is more generalizable, powerful and interpretable in meta-analyses, mean difference or standardized mean difference? *BMC Med Res Methodol* 14:30
146. Tang JY, Fu T, Lau C, Oh DH, Bikle DD, Asgari MM (2012) Vitamin D in cutaneous carcinogenesis: part II. *J Am Acad Dermatol* 67:817.e1–11; quiz 827–828
147. Tang JY, Fu T, Lau C, Oh DH, Bikle DD, Asgari MM (2012) Vitamin D in cutaneous carcinogenesis: part II. *J Am Acad Dermatol* 67:817.e1–11; quiz 827–828
148. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, Vamvakas EC, Dick IM, Prince RL, Finkelstein JS (1998) Hypovitaminosis D in Medical Inpatients. *N Engl J Med* 338:777–783

149. Thompson JF, Soong S-J, Balch CM, Gershenwald JE, Ding S, Coit DG, Flaherty KT, Gimotty PA, Johnson T, Johnson MM, Leong SP, Ross MI, Byrd DR, Cascinelli N, Cochran AJ, Eggermont AM, McMasters KM, Mihm MC, Morton DL, Sondak VK (2011) Prognostic Significance of Mitotic Rate in Localized Primary Cutaneous Melanoma: An Analysis of Patients in the Multi-Institutional American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging Database. *J Clin Oncol* 29:2199–2205
150. Thompson JF, Soong S-J, Balch CM, Gershenwald JE, Ding S, Coit DG, Flaherty KT, Gimotty PA, Johnson T, Johnson MM, Leong SP, Ross MI, Byrd DR, Cascinelli N, Cochran AJ, Eggermont AM, McMasters KM, Mihm MC, Morton DL, Sondak VK (2011) Prognostic Significance of Mitotic Rate in Localized Primary Cutaneous Melanoma: An Analysis of Patients in the Multi-Institutional American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging Database. *JCO* 29:2199–2205
151. Trémezaygues L, Vogt T, Reichrath J (2011) Minireview: Endokrines Vitamin-D-System in der humanen Haut. *Akt Dermatol* 37:12–18
152. Tsai T-Y, Kuo C-Y, Huang Y-C (2020) The association between serum vitamin D level and risk and prognosis of melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 34:1722–1729
153. Tsiaras W, Weinstock M (2011) Factors Influencing Vitamin D Status. *Acta Derm Venerol* 91:115–124
154. USCS Data Visualizations. URL: <https://gis.cdc.gov/grasp/USCS/DataViz.html>
155. v. Lilienfeld-Toal H, Niederle N, Keck E (1979) Bestimmung von 24,25-Dihydroxy-Vitamin D im Serum. J.F. Bergmann-Verlag, Munich. URL: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-85454-5_126
156. Vishlaghi N, Lisse TS (2020) Exploring vitamin D signalling within skin cancer. *Clinical Endocrinology* 92:273–281

157. Vitamin D Deficiency. URL: <http://pro.aace.com/disease-state-resources/bone-and-parathyroid/slide-library/vitamin-d-deficiency>
158. Vojdeman FJ, Madsen CM, Frederiksen K, Durup D, Olsen A, Hansen L, Heegaard A-M, Lind B, Tjønneland A, Jørgensen HL, Schwarz P (van dee) Vitamin D levels and cancer incidence in 217,244 individuals from primary health care in Denmark. *Int J Cancer* 145:338–346
159. Vourc’h-Jourdain M, Martin L, Barbarot S (2013) Large congenital melanocytic nevi: Therapeutic management and melanoma risk. *Journal of the American Academy of Dermatology* 68:493-498.e14
160. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O’Sullivan MJ, Margolis KL, Ockene JK, Phillips L, Pottern L, Prentice RL, Robbins J, Rohan TE, Sarto GE, Sharma S, Stefanick ML, Van Horn L, Wallace RB, Whitlock E, Bassford T, Beresford SAA, Black HR, Bonds DE, Brzyski RG, Caan B, Chlebowski RT, Cochrane B, Garland C, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix SL, Howard BV, Hsia J, Hubbell FA, Jackson RD, Johnson KC, Judd H, Kooperberg CL, Kuller LH, LaCroix AZ, Lane DS, Langer RD, Lasser NL, Lewis CE, Limacher MC, Manson JE (2006) Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 354:684–696
161. Wang W-LW, Tenniswood M (2014) Vitamin D, intermediary metabolism and prostate cancer tumor progression. *Front Physiol* 5:183
162. Ward E, Jemal A, Cokkinides V, Singh GK, Cardinez C, Ghafoor A, Thun M (2004) Cancer Disparities by Race/Ethnicity and Socioeconomic Status. CA: A Cancer Journal for Clinicians 54:78–93
163. Webb AR, Engelsen O (2008) Ultraviolet Exposure Scenarios: Risks of Erythema from Recommendations on Cutaneous Vitamin D Synthesis. Springer New York, New York, NY. URL: http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-77574-6_6

164. Weinstein D, Leininger J, Hamby C, Safai B (2014) Diagnostic and prognostic bio-
arkers in melanoma. *J Clin Aesthet Dermatol* 7:13–24
165. Wenczl E, Smit NPM, Pavel S, Schothorst AA, Van der Schans GP, Timmerman AJ,
Roza L, Kolb RM (1998) (Pheo)Melanin Photosensitizes UVA-Induced DNA Damage
in Cultured Human Melanocytes. *Journal of Investigative Dermatology* 111:678–682
166. Wietrzyk J, Chodyński M, Fitak H, Wojdat E, Kutner A, Opolski A (2007) Antitumor
properties of diastereomeric and geometric analogs of vitamin D3. *Anticancer Drugs*
18:447–457
167. Wöbke TK, Sorg BL, Steinhilber D (2014) Vitamin D in inflammatory diseases. *Front*
Physiol 5:244
168. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF (2000) Decreased bioavaila-
bility of vitamin D in obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*
72:690–693
169. Wu S, Han J, Vleugels RA, Puett R, Laden F, Hunter DJ, Qureshi AA (2014) Cumula-
tive ultraviolet radiation flux in adulthood and risk of incident skin cancers in women.
Br J Cancer 110:1855–1861
170. Xiang F, Lucas R, Hales S, Neale R (2014) Incidence of Nonmelanoma Skin Cancer
in Relation to Ambient UV Radiation in White Populations, 1978-2012: Empirical
Relationships. *JAMA Dermatol* 150:1063
171. Xu J, Zhao J, Wang J, Sun C, Zhu X (2021) Prognostic value of lactate dehydrogenase
for melanoma patients receiving anti-PD-1/PD-L1 therapy: A meta-analysis. *Medicine*
(Baltimore) 100:e25318

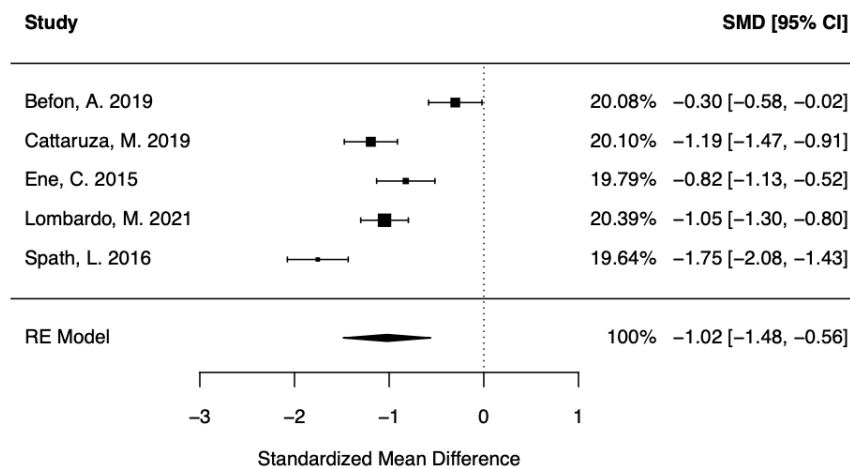
172. Yamamoto EA, Nguyen JK, Liu J, Keller E, Campbell N, Zhang C-J, Smith HR, Li X, Jørgensen TN (2020) Low Levels of Vitamin D Promote Memory B Cells in Lupus. *Nutrients* 12:29
173. Yeum K-J, Song B, Joo N-S (2016) Impact of Geographic Location on Vitamin D Status and Bone Mineral Density. *IJERPH* 13:184
174. Zappulo F, Cappuccilli M, Cingolani A, Scrivo A, Chiocchini ALC, Nunzio MD, Donadei C, Napoli M, Tondolo F, Cianciolo G, La Manna G (2022) Vitamin D and the Kidney: Two Players, One Console. *IJMS* 23:9135
175. Zhao B, Shah P, Qiang L, He T-C, Budanov A, He Y-Y (2017) Distinct Role of Sesn2 in Response to UVB-Induced DNA Damage and UVA-Induced Oxidative Stress in Melanocytes. *Photochem Photobiol* 93:375–381
176. Zittermann A, von Helden R, Grant W, Kipshoven C, Ringe JD (2009) An estimate of the survival benefit of improving vitamin D status in the adult german population. *Dermatoendocrinol* 1:300–306
177. Zulueta La Rosa P, Giakoumi S, Beiteke U, Witteler A, Kügler K, Nashan D (2016) Fernmetastasiertes malignes Melanom: Langzeitige aber nicht dauerhafte komplette Remission durch BRAF-Inhibitor. *TumorDiagn u Ther* 37:451–454
178. Zwetsloot P-P, Van Der Naald M, Sena ES, Howells DW, IntHout J, De Groot JA, Chamuleau SA, MacLeod MR, Wever KE (2017) Standardized mean differences cause funnel plot distortion in publication bias assessments. *eLife* 6:e24260

10 Anhang

Sensitivitätsanalysen:

Melanomrisiko (Odds Ratio):

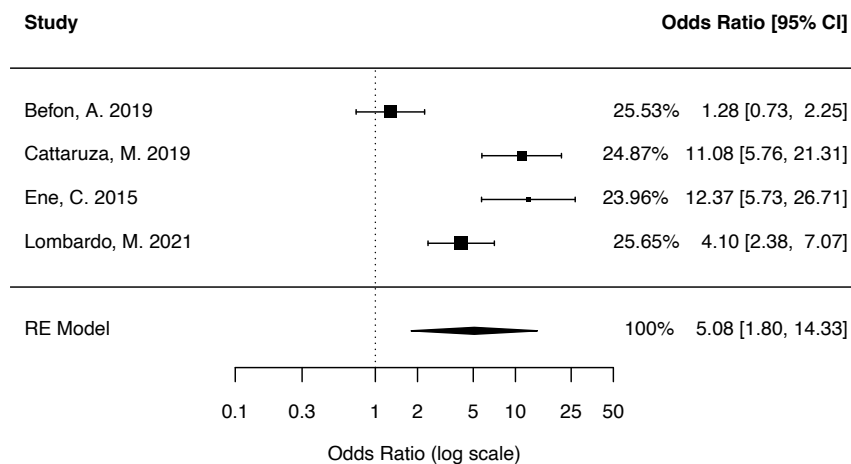
Die Moderatoranalyse für den Moderator geographische Region war signifikant ($p=0,03$).



Forest Plot: Melanomrisiko und Vitamin D Mangel – Subgruppenanalyse: Südeuropäische Studien ($p=0,01$), $I^2: 91\%$, $Q = 33,12$, $p < 0,0001$

Melanomrisiko (SMD):

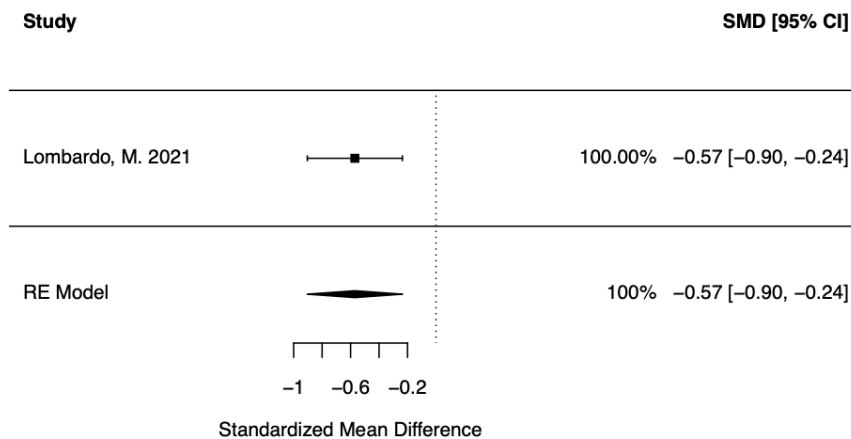
Moderatoranalyse für den Moderator geographische Region war signifikant ($p = 0,001$).



Forest Plot: Melanomrisiko und Vitamin D Mangel – Subgruppenanalysen: Südeuropäische Studien ($p < 0,0001$), $I^2: 92,3\%$, $Q = 48$, $p < 0,0001$

Melanomprognose - (SMD und Mitoserate):

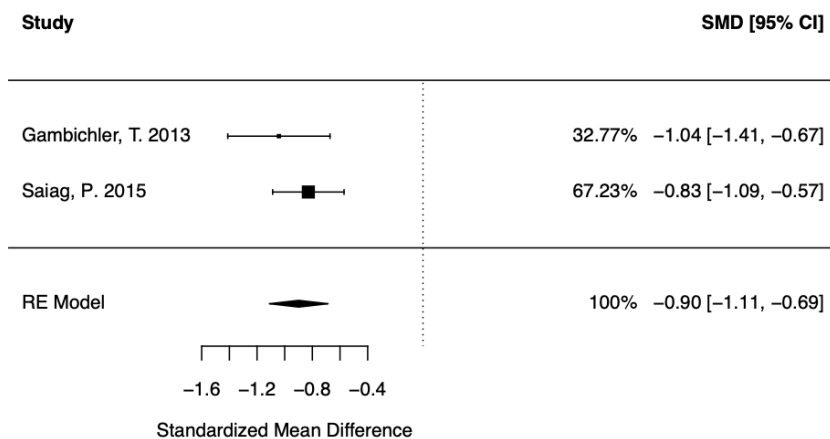
Moderatoranalyse für den Moderator geographische Region war signifikant ($p = 0,02$).



Forest Plot: Melanomprognose (Mitoserate) und Vitamin D Spiegel - Subgruppenanalyse: Südeuropäische Studien ($p=0,008$), Heterogenitätstests nicht möglich da $n = 1$.

Melanomprognose- (SMD und Melanomstadium):

Moderatoranalyse für den Moderator geographische Region war signifikant ($p = 0,001$).



Forest Plot: Melanomprognose (Melanomstadium) und Vitamin D Spiegel – Subgruppenanalyse: Zentraleuropäische Studien ($p = 0,006$), $I^2: 0\%$, $Q = 0,86$, $p = 0,35$

11 Danksagung und Publikation

11.1 Danksagung

Herrn Professor Jörg Reichrath möchte ich zutiefst, nicht nur für die freundliche Überlassung des Themas, sondern auch für die umfangreiche Betreuung und seine Hilfsbereitschaft bei allen Belangen und Anliegen über den gesamten Zeitraum der Arbeit danken. Er gilt international als Koryphäe in den Themen Hautkrebs und Vitamin D und es ist mir eine Ehre mit dieser Arbeit einen wesentlichen Beitrag zum Forschungsstand leisten zu dürfen. Seine Motivation, seine Flexibilität und seine Hingabe für diese Thema waren für mich unverzichtbar. Prof. Vogt (Direktor der Hautklinik) danke ich für seine Betreuung und ferner für die Möglichkeit diese Arbeit an seiner Klinik durchführen zu können.

Dem die Statistische Auswertung betreuenden Team bestehend aus Prof. Wagenpfeil, Julius Weise und Jakob Schöpe danke ich ganz besonders für die engagierte Auseinandersetzung und detaillierte Beratung in allen Fragestellungen, ihren Beitrag sowie ihrer Co-Autorenschaft in unserer Publikation.

Einen besonderen Dank möchte ich auch meinem Freund Manuel Rapp, M.Sc. aussprechen, der als Maschinenbauingenieur konstruktiv und mit wertvollen mathematisch-theoretischen Anregungen den Fortschritt dieser Arbeit miterlebt hat.

Meinem Bruder Demian und meiner Freundin Sara bin ich für ihre konstruktiven Vorschläge, aber auch Verständnis zu jedem Zeitpunkt sehr dankbar.

Zuletzt danke ich auch meinen lieben Eltern, die mich durch Rückhalt und Ratschläge motivieren und meinen Zielen näherbringen sowie mein Studium finanziell ermöglichen.

Ich hoffe von Herzen und bin überzeugt, dass diese Arbeit einen Beitrag zur Verbesserung von Therapie und Prävention des Malignen Melanoms darstellt und die Erkrankten heute und in Zukunft hiervon profitieren können.

11.2 Publikation

Publikation:

Haddad S, Weise JJ, Wagenpfeil S, Vogt T, Reichrath J (2025) Malignant Melanoma: Vitamin D Status as a Risk and Prognostic Factor – Meta-analyses and Systematic Review. *Anticancer Res* 45:27–37

Vortrag:

Vortrag über die Arbeit: „Malignes Melanom: Risiko und Prognose im Zusammenhang zu Vitamin D“ auf dem Kongress der ADF (Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung), Arbeitsgruppe *Dermato-Endocrinology and Skin Aging*, Düsseldorf 2024 siehe:

<https://doi.org/10.1111/exd.14994> <https://www.adf-online.de/wp-content/uploads/2024-ADF-Programm-06032024.pdf>

12 Lebenslauf

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

