

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie,

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. Th. Vogt

**Sonnenschutz und Vitamin D:
Systematisches Review mit Metaanalyse
zur Wirkung der Anwendung
von Sonnencreme auf die Vitamin D-Synthese**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Humanmedizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2023

vorgelegt von:

Oras Obuda

geb. am: 08.03.1994 in Bagdad/Irak

Tag der Promotion: 30. November 2023

Dekan: Prof. Dr. M.D. Menger

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jörg. Reichrath

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil

*Für die besten Eltern,
die ich mir wünschen kann*

Inhaltsverzeichnis

1.1	Zusammenfassung	1
1.2	Abstract.....	3
SUN PROTECTION AND VITAMIN D: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF THE EFFECT OF SUN CREAM USE ON VITAMIN D SYNTHESIS		3
EINLEITUNG		5
1.3	Geschichtlicher Hintergrund.....	7
1.4	Vitamin D-Quellen	8
1.5	Vitamin D-Biosynthese	9
1.6	Die Rolle des Vitamins D im endokrinen System.....	14
1.7	Vitamin D-Mangel und Vitamin D-Intoxikation.....	15
1.8	Mit Vitamin D-assoziierte Erkrankungen.....	17
1.9	Sonnencreme.....	18
1.10	UVB- und UVA-Strahlen	19
1.11	Organische Filter / Anorganische Filter	21
1.12	Lichtschutzfaktor (deutsch für „sun protection factor, SPF“)	23
1.13	Negative Einflüsse durch Sonnencreme	25
MATERIAL UND METHODE		26
1.14	Literaturrecherche.....	26
1.15	Ein- und Ausschlusskriterien für Studien	28
1.16	Metaanalytische Methodik.....	29

1.17 Heterogenitätsgrade (I^2).....	30
1.18 Statistische Auswertung.....	31
1.19 Qualitätsbeurteilung der Studien	42
ERGEBNISSE	47
1.20 Literaturrecherche und Auswahl der Studien	47
1.21 Studiencharakteristika.....	50
1.22 Gesamtberechnung aller Probanden:innen in den Primärstudien (n=14).....	58
1.23 Qualitätsbeurteilung der Studien	60
1.24 Tabellarische Ergebnisübersicht.....	62
1.25 Metaanalyse	65
1.26 Subgruppenanalyse	71
1.27 Heterogenitätsbewertung	103
1.28 Erklärung und Beschreibung der Divergenz innerhalb der Subgruppen und zum combined OR gesamt.....	104
DISKUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNG.....	111
LITERATURVERZEICHNIS	122
DANKSAGUNG	135
LEBENS LAUF	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.

Abkürzungsverzeichnis

7-DHC	7-Dehydrocholesterol
25(OH)D	25-Hydroxyvitamin D \square
1,25(OH) $_2$ D $_3$	1 α ,25-Dihydroxycholecalciferol
UV	Ultraviolette Strahlung
UVA-Strahlung	Wellenlänge 400 - 315 nm
UVB-Strahlung	Wellenlänge 315 - 280 nm
VDR	Vitamin-D-Rezeptor
SPF	sun protection factor (deutsch: Lichtschuttfaktor)
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
OR	Odd Ratio (Chancenverhältnis)
KI	Konfidenzintervall

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Chemische Struktur "Ergocalciferol (Vitamin D ₂)"	6
Abbildung 2: Chemische Struktur "Cholecalciferol (Vitamin D ₃)"	6
Abbildung 3: Fitzpatrick Hauttypen von I-VI.....	10
Abbildung 4: Ablauf der Vitamin D-Synthese im Körper	13
Abbildung 5: Vitamin D-Interaktion mit anderen Organen	14
Abbildung 6: UVA- und UVB-Strahlung Eindringtiefe in die Haut	20
Abbildung 7: anorganische und organische UVB-Filter.....	22
Abbildung 8: LSF-Formel.....	23
Abbildung 9: Schematisches Vorgehen der Metaanalyse	29
Abbildung 10: Flussdiagramm (Quelle: www.prisma-statement.org)	49
Abbildung 11: Funnel Plot über die gesamte Auswertung der Metaanalyse (n=14)	66
Abbildung 12: Forest Plot über die gesamte Auswertung der Metaanalyse (n=14)	67
Abbildung 13: Forest Plot der Subgruppe „SPF niedrig“	73
Abbildung 14: Funnel Plot der Subgruppe „keine Vorerkrankung“	74
Abbildung 15: Forest Plot der Subgruppe „keine Vorerkrankung“	75
Abbildung 16: Funnel Plot der Subgruppe „Einnahme von Vitamin D-Präparaten“	76
Abbildung 17: Forest Plot der Subgruppe „Einnahme von Vitamin D-Präparaten“	77
Abbildung 18: Funnel Plot der Subgruppe „Konsequente Nutzung von Sonnencreme“	78
Abbildung 19: Forest Plot der Subgruppe „Konsequente Nutzung von Sonnencreme“	79
Abbildung 20: Funnel Plot der Subgruppe „Hauttyp (kaukasisch)“	80
Abbildung 21: Forest Plot der Subgruppe „Hauttyp (kaukasisch)“	81
Abbildung 22: Funnel Plot der Subgruppe „warme Jahreszeit“	82
Abbildung 23: Forest Plot der Subgruppe „warme Jahreszeit“	83
Abbildung 24: Funnel Plot der Subgruppe „Studiendauer kurz“	84
Abbildung 25: Forest Plot der Subgruppe „Studiendauer kurz“	85

Abbildung 26: Funnel Plot der Subgruppe „Studiendauer lang“	86
Abbildung 27: Forest Plot der Subgruppe „Studiendauer lang“	87
Abbildung 28: Funnel Plot der Subgruppe „SPF hoch (>30)“	88
Abbildung 29: Forest Plot der Subgruppe „SPF hoch (>30)“	89
Abbildung 30: Forest Plot der Subgruppe „kalte Jahreszeit“	90
Abbildung 31: Forest Plot der Subgruppe „Interventionsstudie und Beobachtungsstudie“	91
Abbildung 32: Forest Plot der Subgruppe „Vorerkrankung bekannt (u.a. Melanom, Basaliom)“	92
Abbildung 33: Forest Plot der Subgruppe „Vorerkrankung, aber keine Hautkrankheit“	93
Abbildung 34: Funnel Plot der Subgruppe „keine Einnahme von Vitamin D-Präparaten“	94
Abbildung 35: Forest Plot der Subgruppe „keine Einnahme von Vitamin D-Präparaten“	95
Abbildung 36: Funnel Plot der Subgruppe „ältere Studien“	96
Abbildung 37: Forest Plot der Subgruppe „ältere Studien“	97
Abbildung 38: Funnel Plot der Subgruppe „neuere Studien“	98
Abbildung 39: Forest Plot der Subgruppe „neuere Studien“	99
Abbildung 40: Forest Plot der Subgruppe „hohe Qualität“	100
Abbildung 41: Funnel Plot der Subgruppe "niedrige Qualität"	101
Abbildung 42: Forest Plot der Subgruppe „niedrige Qualität“	102

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Fitzpatrick Hauttypen mit Phänotyp	11
Tabelle 2: Interpretation des 25(OH)D ₃ Spiegels	16
Tabelle 3: Erkrankungen verursacht durch Vitamin D-Mangel.....	17
Tabelle 4: Empfehlung der Kommission hinsichtlich Wirksamkeit von Sonnencreme und diesbezügliche Herstellerangaben	24
Tabelle 5: Übersicht und Interpretation des Heterogenitätsmaßes (I ²) bei Metaanalysen	30
Tabelle 6: Adäquate 25(OH)D ₃ Spiegel bei Sonnencreme-Nutzung	59
Tabelle 7: Qualitätsbeurteilung Fall-Kontroll-Studien	60
Tabelle 8: Qualitätsbeurteilung Kohortenstudien	60
Tabelle 9: Charakteristika der eingebrachten Studien (n=14).....	62
Tabelle 10: Gesamtübersicht aller Subgruppenauswertungen	71
Tabelle 11: Subgruppen, die ungefähr der „combined OR gesamt“ 1,062 [95%-KI:0,638 – 1,767] entsprachen	105
Tabelle 12: Subgruppen mit combined OR > 1 (combined OR gesamt 1,062 [95%-KI: [0,638 – 1,767])	107
Tabelle 13: Beschreibung der Subgruppen mit combined OR < 1 (combined OR gesamt 1,062 [95%-KI: [0,638 – 1,767]).....	109

1.1 Zusammenfassung

Die Ultraviolettstrahlung (UV-Strahlung) der Sonne stellt den wichtigsten Umwelt-Risikofaktor der Pathogenese von hellem Hautkrebs dar und ist auch an der Entstehung des malignen Melanoms beteiligt. Deshalb ist die Nutzung von Sonnencremes zum Schutz vor UV-Strahlung ein zentraler Bestandteil von Hautkrebspräventionsprogrammen. Dabei befindet man sich allerdings in einem Dilemma, denn die Besonnung der Haut hat nicht nur negative, sondern auch zahlreiche positive Auswirkungen auf die Gesundheit. Die UVB-induzierte kutane Synthese von Vitamin D, ist nicht nur für Erkrankungen des Knochen- und Kalziumstoffwechsels, sondern auch für zahlreiche Infektions-, Herz-Kreislauf-, Autoimmun- und Krebserkrankungen von Bedeutung. Ziel dieser Arbeit war eine umfassende Literaturrecherche des aktuellen Wissensstandes über die Auswirkungen der Anwendung von Sonnencreme auf den Vitamin D-Status. Die Ergebnisse wurden in Form eines systematischen Reviews und einer Metaanalyse zusammengefasst.

Zum Identifizieren relevanter Publikationen wurde unter Berücksichtigung der Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA)- und der Meta-analysis of Observational studies in Epidemiology (MOOSE)- Kriterien eine Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE (1987 - 2021) durchgeführt. Dabei wurden die Suchbegriffe „vitamin D“, „25- hydroxyvitamin D“, „calciferol“ und „sun cream“, „sunscreen“, „sun protection“ in den folgenden zwei Kombinationsmöglichkeiten: a) (vitamin D OR 25-hydroxyvitamin D OR calciferol) AND („sun protection" OR „sunscreen") oder b) (vitamin D OR 25-hydroxyvitamin D OR calciferol) AND („sun protection" OR „sun cream“) verwendet. In der Primäranalyse ergab sich zunächst eine Trefferzahl von 363 Studien und anderen Publikationen. Zur Prüfung, ob diese Publikationen in die Metaanalyse eingeschlossen werden konnten, wurden deren Abstracts und/oder Volltexte gescreent. Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten 14 Studien in die Metaanalyse eingeschlossen werden. Somit wurde die Durchführung einer Metaanalyse ermöglicht.

Da experimentelle Untersuchungen in der wissenschaftlichen Fachliteratur gut belegen, dass sowohl physikalische als auch chemische UV-Filter die Haut durch Reflexion und/oder Absorption vor UV-Strahlung schützen, wäre prinzipiell zu erwarten, dass unsere Metaanalyse eine Verringerung der 25-Hydroxyvitamin D₃- Serumkonzentration nach Anwendung von Sonnencreme zeigt. Diese Hypothese konnte durch unsere Metaanalyse allerdings nicht bestätigt werden. Es fand sich keine signifikante Assoziation zwischen der Anwendung von Sonnencremes und dem Vitamin D-Status (**OR combined Gesamt 1,062 [95%-KI:0,638 –**

1,767]). In den in die Metaanalyse eingeschlossenen 14 Studien zeigten 55% der Sonnencreme-Nicht-Nutzer:innen (n=956), aber nur 46% der Sonnencreme-Nutzer:innen (n=1033) einen Vitamin D-Mangel. Dies spricht dafür, dass die unsachgemäße Anwendung von Sonnencreme möglicherweise sogar zur Erhöhung des 25-Hydroxyvitamin D \square -Serumkonzentration führen kann. Ein Grund für die Ablehnung unserer Hypothese könnte durch Limitationen bei der Durchführung der Studien bedingt sein. So könnte der Einsatz von Sonnencremes auch einen Marker für sogenannte Sonnenanbeter darstellen, die sich häufiger als der Durchschnitt der untersuchten Kollektive der Sonne exponieren. Daneben verursacht der Einsatz von Sonnencremes sowohl bei Sonnenanbetern als auch bei Sonnenmeidern häufig einen verlängerten Aufenthalt in der Sonne, auch ist die Anwendung von Sonnencremes häufig unsachgemäß (nicht alle UV-exponierten Hautareale eingecremt, zu geringe Menge an Creme aufgetragen, das Eincremen nicht oft genug wiederholt). Um einen möglichen kausalen Zusammenhang als Ursache der von uns festgestellten fehlenden Veränderung des Vitamin D-Status nach Anwendung von Sonnencremes abzuklären, führten wir eine Subgruppenanalyse durch. Während diese (u.a. „keine Vorerkrankung“) für einige Subgruppen einen Anstieg des Vitamin D-Status bei Anwendung von Sonnencreme zeigte, fand sich für andere (u.a. „niedrige Qualität“) kein Effekt oder die Analyse sprach für eine Verminderung der 25-Hydroxyvitamin D \square -Serumkonzentration (u.a. „kalte Jahreszeit“). Insgesamt war die Subgruppenanalyse mit unserer Hypothese vereinbar, dass die Anwendung von Sonnencremes bei korrektem Gebrauch sehr wohl zu einer Verringerung der 25-Hydroxyvitamin D \square -Serumkonzentration führen kann, dies jedoch aufgrund der oben geschilderten Limitationen bei der alltäglichen Anwendung nicht zum Tragen kommt. Die Subgruppenanalyse zeigte, dass weitere Faktoren eine Rolle spielen, die neben dem Gebrauch der Sonnencreme als „Marker für Sonnenanbeter“ auch in den Limitationen für Anwendung der Sonnencreme liegen kann.

Gemäß Empfehlungen des *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* resultieren aus der Beurteilung aller in unsere Metaanalyse eingeschlossenen Studien (1 RCT mit großem Konfidenzintervall, 3 Kohortenstudien und 3 Fall-Kontroll-Studien mit erheblichen Limitationen und schlechter Qualität) das Evidenzlevel „1b -“ und der Empfehlungsgrad D für die Aussage: „Die Verwendung von Sonnencreme führt zu keiner Änderung des Vitamin D-Status.“ Die erheblichen Limitationen und die schlechte Qualität der in unsere Metaanalyse eingeschlossenen Studien sowie das niedrige Evidenzlevel und der resultierende geringe Empfehlungsgrad der Ergebnisse zeigen, dass zur Klärung der Fragestellung dieser Arbeit weitere gut konzipierte Studien erforderlich sind.

1.2 Abstract

Sun protection and vitamin D: A systematic review and meta-analysis of the effect of sun cream use on vitamin D synthesis

Background: Ultraviolet (UV) radiation from the sun is the most important environmental risk factor in the pathogenesis of light skin cancer and is also involved in the development of malignant melanoma. Therefore, using sunscreens to protect against UV radiation is a central component of skin cancer prevention programs. However, this poses a dilemma because tanning the skin has not only negative but also numerous health benefits. The UVB-induced cutaneous synthesis of vitamin D is not only crucial for diseases of bone and calcium metabolism, but also involves in a number of mechanisms such as coronary artery disease and its deficiency, for numerous infectious, cardiovascular, autoimmune and cancer diseases.

Methods: The aim of this meta-analysis is to examine whether using sun cream affects vitamin D biosynthesis. We conducted a meta-analysis of the case-control studies, cohort studies, randomized controlled trials and others. A systematic literature review has been performed based on the research journal papers published on MEDLINE (1987- 2021).

Surprisingly, only 363 journal articles have been found to be published between the years 1987 and 2021 using the search keywords, “vitamin D”, “25- hydroxyvitamin D “, “calciferol “, “sunscreen“, “sun protection“ and “sun cream“ with two compositions: a) (vitamin D OR 25-hydroxyvitamin D OR calciferol) AND ("sun protection" OR "sunscreen") and b) (vitamin D OR 25-hydroxyvitamin D OR calciferol) AND ("sun protection" OR “sun cream”)).

A careful review of the abstracts and the full texts has been performed. After checking the inclusion and exclusion criteria, only 14 studies have been considered in this meta-analysis and evaluated statistically.

Results & Conclusion: Since experimental studies in the scientific literature provide good evidence that both physical and chemical UV filters protect the skin from UV radiation by reflection and/or absorption, it would in principle be expected that sunscreen usage shows a reduction in serum 25-hydroxyvitamin D concentration. However, this hypothesis could not be confirmed by this meta-analysis. No significant correlation has been found between sunscreen application and vitamin D status (**OR combined total 1.062 [95% CI:0.638 - 1.767]**).

In 14 studies examined in this meta-analysis, 55% of the sunscreen non-users (n=956) shows vitamin D deficiency, whereas in only 46% of the sunscreen users (n=1033) vitamin D deficiency has been observed. This suggests that improper sunscreen use may actually lead to the elevation of serum 25-hydroxyvitamin D concentration. One reason for the rejection of our hypothesis could be due to limitations in the conduct of the studies. For example, the use of sunscreens can also be considered a marker for so-called sun worshippers, who expose themselves to the sun more frequently than the average duration estimated in the studies collective. In addition, the use of sunscreens may falsely encourage both sun worshippers and sun avoiders for a prolonged stay in the sun, and if improperly applied (not all UV-exposed skin areas creamed, less cream applied, insufficient repetition of sunscreen application) could not be effective. In order to relate the cause of the lack of vitamin D change after sunscreen application, the subgroup analysis in this meta-analysis has been performed. An increase in vitamin D with sunscreen use for some subgroups (among other things "none pre-disease") has been found, while no positive effect is found for other subgroups (among other things "poor quality"), or the analysis (among other things "cold seasons") reports a decrease in serum 25-hydroxyvitamin D concentration. Overall, the subgroup analysis has been found to be consistent with our hypothesis that sunscreen application, if used correctly, may reduce serum 25-hydroxyvitamin D concentration. However, this does not guarantee in everyday use due to the limitations described above. Furthermore, the subgroup analysis shows other factors in addition to the use of sunscreen as a "marker for sun worshippers", may lie in the limitations for the application of sunscreen.

According to recommendations of the Oxford Centre for Evidence Based Medicine, the assessment of all studies included in this meta-analysis (1 RCT with a large confidence interval, 3 cohort studies, and 3 case-control studies with substantial limitations and poor quality) resulted in evidence level "1b -" and recommendation grade D for the statement: "The use of sunscreen does not lead to a change in vitamin D status."

From this meta-analysis, substantial limitations in regards to the poor quality of the existing studies, especially as per the low evidence level and the low recommendation grade, which demands well-designed studies to further clarify the objective of this thesis.

Einleitung

Bei der Frage, wie wir Menschen gesundheitsbewusst mit der Sonne umgehen und uns ihrer Strahlung aussetzen sollen, befinden wir uns in einem Dilemma [6]. Denn ein maßvolles Sonnenbad steigert nicht nur unser subjektives Wohlbefinden [49] [119]. Vielmehr produziert die Haut unter dem Einfluss der Sonnenstrahlung zahlreiche für unsere Gesundheit wichtige Photoprodukte, darunter Vitamin D und Beta-Endorphine [117] [112]. So müssen unter unseren Lebensbedingungen 80-90% des vom menschlichen Körper benötigten Vitamins D durch Einwirkung von UVB-Strahlen in der Haut gebildet werden [45]. Andererseits können UV-Strahlen in hoher Dosierung ungeschützte Haut stark schädigen [81], zu einem sogenannten Sonnenbrand (Dermatitis solaris) führen und dadurch die Entstehung von Hautkrebs begünstigen, weshalb die UV-Strahlung den wichtigsten Umwelt-Risikofaktor für die Entstehung von hellem Hautkrebs darstellt [22] [61] und von der Welt-Gesundheitsorganisation (engl. WHO) als Karzinogen eingeordnet wurde [79] [22].

Bereits 1987 und 1988 bewiesen Matsuoka et al. [67] [66] anhand von gut konzipierten Studien an Probanden:innen in vivo, dass die korrekte Anwendung von Sonnencreme die kutane Vitamin D-Produktion um 97-98% verringert. Allerdings ist es unklar, inwieweit die Ergebnisse dieser gut überwachten, kontrollierten Studien [66] mit sogenannten „real world data“ übereinstimmen und auf den breiten Einsatz von Sonnencremes in der Allgemeinbevölkerung übertragen werden können. Faktoren, die außerhalb von Studien den Effekt der Anwendung von Sonnencreme auf die Vitamin D-Synthese beeinflussen könnten, wären u.a. eine nicht-sachgemäße Anwendung der Sonnencreme bzw. eine bei Anwendung von Sonnencreme verlängerte Aufenthaltsdauer in der Sonne [97].

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Frage, ob und wenn ja, in welchem Ausmaß sich unter „real world Bedingungen“ die Nutzung von Sonnencreme auf den Vitamin D-Status auswirkt.

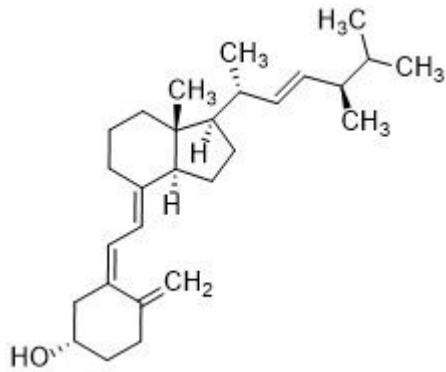


Abbildung 1: Chemische Struktur "Ergocalciferol (Vitamin D₂)"

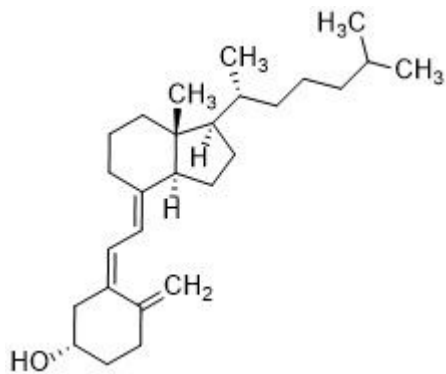


Abbildung 2: Chemische Struktur "Cholecalciferol (Vitamin D₃)"

Abbildung 1 und 2 [120]:

Vitamin D ist nach geläufiger Definition kein Vitamin, sondern ein Prohormon [1], das mit seiner molekularen Struktur den Steroidhormonen wie z.B. Cortisol ähnelt [73]. Unterschieden werden zwei Formen des Vitamins D, Vitamin D₂ und Vitamin D₃. Der menschliche Körper ist lediglich befähigt, Vitamin D₃ zu bilden, wohingegen Vitamin D₂ über die Nahrung zugeführt werden muss [55]. Abbildungen zusammengestellt mit Maria-Victoria Benicke-Rojas, Universität Würzburg, Programm: ChemDraw.

1.3 Geschichtlicher Hintergrund

Aufmerksamkeit in der Forschung bekam das Vitamin D, nachdem die Bevölkerung erste Erfahrungen mit Rachitis machte. Diese entstand als Folge des Vitamin D-Mangels im Calciumhaushalt, der sich bei Kindern vermehrt zeigte [80] [51]. Jędrzej Śniadecki, ein polnischer Chemiker und Arzt, erkannte im Jahr 1822 einen möglichen Zusammenhang zwischen Industrialisierung und Rachitis bei seinen Patienten:innen [71]. Den eigentlichen Durchbruch erzielten Hess und Unger im Jahr 1921 in New York City. Nachdem sie Kinder mit Rachitisbefund direkter Sonne ausgesetzt hatten, stellte sich eine deutliche Verbesserung des Krankheitsbildes ein. Dies konnte mittels radiologischer Befunde belegt werden [110] [121].

1.4 Vitamin D-Quellen

Etwa 80-90 % des im Körper vorhandenen und gespeicherten Vitamin D entsteht unter UVB-Einwirkung aus dem sich in der Haut befindenden 7-Dehydrocholesterol. Auch Nahrungsmittel können Vitamin D-Lieferanten sein. Zu beachten ist, dass unter den Lebensbedingungen allerdings nur etwa 10-20 % des Bedarfs dadurch gedeckt werden. [50].

Fischarten wie z.B. Makrele, Hering, Lachs und Forelle dienen als Vitamin D-Quelle. Ebenfalls reich an Vitamin D sind Pilze und Fleisch [50].

1.5 Vitamin D-Biosynthese

Der UVB-Anteil des Sonnenlichtes mit der Wellenlänge 290-315 nm ist befähigt, die menschliche Haut zu durchdringen. Nach Eindringen der UVB-Strahlen wird das sich in der Haut befindende 7-Dehydrocholesterol gespalten [98]. Bei einem Kaukasier, der gewöhnlich den Fitzpatrick-Hauttyp II besitzt, schaffen es 20-30 % der Strahlen mit einer Wellenlänge von 295 nm, die Epidermis zu durchdringen. In der Epidermis nimmt das Stratum spinosum den Großteil an UVB-Strahlen auf [16]. Der prozentuale Anteil sinkt bei Dunkelhäutigen mit dem Fitzpatrick-Hauttyp V, denn diese nehmen nur 2-5 % der UVB-Strahlen auf [16]. Die Fitzpatrick-Hauttypen sind in Abbildung 2 und Tabelle 1 dargestellt.

Im Fall, dass die Sonnenstrahlen es schaffen durch die Epidermis zu dringen, werden sie dort von 7-DHC absorbiert [16].

7-DHC lässt sich in der Epidermis und der Dermis nachweisen, wobei sich 65 % in der Epidermis befinden. Besonders große Konzentrationen liegen im Stratum Basale und Stratum spinosum vor, weshalb hier der Großteil der Synthese des Prävitamins D₃ stattfindet. Sobald das 7-DHC die UVB-Strahlen absorbiert, erfolgt eine Bindungsspaltung, die zu einer Ringöffnung führt. Über Zwischenschritte entsteht zunächst das energetisch unvorteilhafte und instabile Produkt s-cis Prävitamin D₃ [60] [16].

Sobald Prävitamin D₃ synthetisiert ist, kann es zwei Wege durchlaufen. Es wird entweder über Photokonversion in Lumisterol, Tachysterol und 7-DHC umgewandelt, oder es erfolgt wärmeinduziert eine Isomerisierung zu Vitamin D₃. Diese stellt den letzten Schritt der Synthese zum Vitamin D₃ innerhalb der Haut dar und benötigt bei Körpertemperatur von 36,5 °C bis 37,5 °C über mehrere Tage. Die sich in der Haut befindenden Fettsäuren bilden ein Milieu, das dafür sorgt, dass die Umwandlung von Prävitamin D₃ zu Vitamin D₃ beschleunigt wird. Per Diffusion tritt Vitamin D₃ gebunden an Vitamin D-bindendes Protein (DBP) in den extrazellulären Bereich und in den Kreislauf ein, wo es zwischen 8 und 30 Stunden nachgewiesen werden kann [16] [55] [74].

Im Gegensatz zu Vitamin D₃ gelangt das Prävitamin D₃ nicht in den Kreislauf und verbleibt in der Epidermis [74] [16].

Nach Eintritt in den Kreislauf gelangt Vitamin D₃ in die Leber, wo die erste Verstoffwechslung und somit Aktivierung stattfindet [74] [4]. Es entsteht das Produkt 25-Hydroxyvitamin D₃ (wird auch als Calcidiol oder Calcifediol bezeichnet) [70]. Die Synthese des Produkts 25-Hydroxyvitamin D₃ ermöglichen zwei 25-Hydroxylase-Enzyme [4]. Insbesondere die mikro-

somale Hydroxylase CYP2R1 hat sich als entscheidendes Enzym für diese Reaktion herausgestellt, während die mitochondriale Hydroxylase CYP27A nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen eine untergeordnete Rolle spielt [94] [17].

Da das an das DBP gebundene 25-Hydroxyvitamin D₃ eine vergleichsweise hohe Stabilität im Blut aufweist [93], ist es die häufigste im Kreislauf vorzufindende Form des Vitamin D. Es gilt daher als zuverlässiger und anerkannter Indikator [106] [93] des Vitamin D₃-Spiegels und es erfasst sowohl das diätisch gewonnene als auch in der Haut synthetisierte Vitamin D [15] [93].

Von der Leber aus wird das 25-Hydroxyvitamin D₃ weiter zur Niere transportiert. Dort erfolgt eine zweite Reaktion, in welcher das 25-Hydroxyvitamin D₃ mithilfe der 1 α -Hydroxylase (CYP27B1) in das biologisch aktive Hormon 1,25-Dihydroxycholecalciferol umgewandelt wird. CYP27B1-exprimierende Zellen in peripheren Geweben sind ebenfalls in der Lage, 25-Hydroxycholecalciferol in 1,25-Dihydroxycholecalciferol umzuwandeln, was eine direkte Wirkung auf die Nachbarzellen ausübt. Die größte physiologische Wirkung erfolgt mittels Transport des 1,25-Dihydroxycholecalciferol zu Zielorganen/Zielzellen, wo über den nukleären Vitamin D-Rezeptor (VDR) die Wirkung entfaltet wird [74] [4] [52]. Abbildung 4 stellt eine schematische Darstellung der Vitamin D-Biosynthese mit den wichtigsten Schritten in den Organen Haut, Leber und Niere dar. Eine schematische Darstellung der Vitamin D-Biosynthese ist in Abbildung 3 zu finden [39].

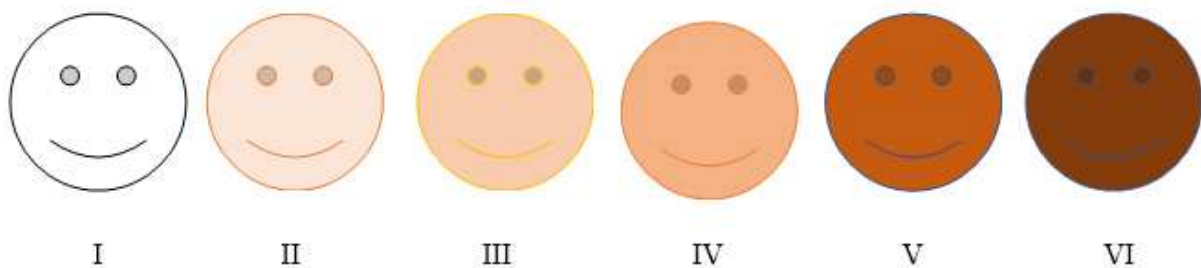


Abbildung 3: Fitzpatrick Hauttypen von I-VI

Tabelle 1: Fitzpatrick Hauttypen mit Phänotyp

[39] [90]

Fitzpatrick Hauttyp	Phänotyp
I	Haut: sehr hell (evtl. Sommersprossen) Augenfarbe: blau Haarfarbe: rötlich Sonnenbrand: nach 5-10 Min. Bräunung: keine möglich
II	Haut: hell Augenfarbe: blau, grau, grün Haarfarbe: blond Sonnenbrand: nach 10-20 Min. Bräunung: leichte Bräunung möglich
III	Haut: hell Augenfarbe: grau, braun Haarfarbe: dunkelblond Sonnenbrand: nach 20-30 Min. Bräunung: bei wiederholter UV-Exposition möglich
IV	Haut: leicht braun, dunkel Augenfarbe: braun Haarfarbe: dunkel Sonnenbrand: Ab mind. 40 Min. UV-Exposition Rötung möglich
V	Haut: dunkel Augenfarbe: dunkel

Einleitung

	Haarfarbe: dunkel Sonnenbrand: sehr selten Bräunung: langanhaltende Bräunung
VI	Haut: sehr dunkel, schwarz Augenfarbe: dunkel Haarfarbe: dunkel Sonnenbrand: nie Bräunung: langanhaltende Bräunung

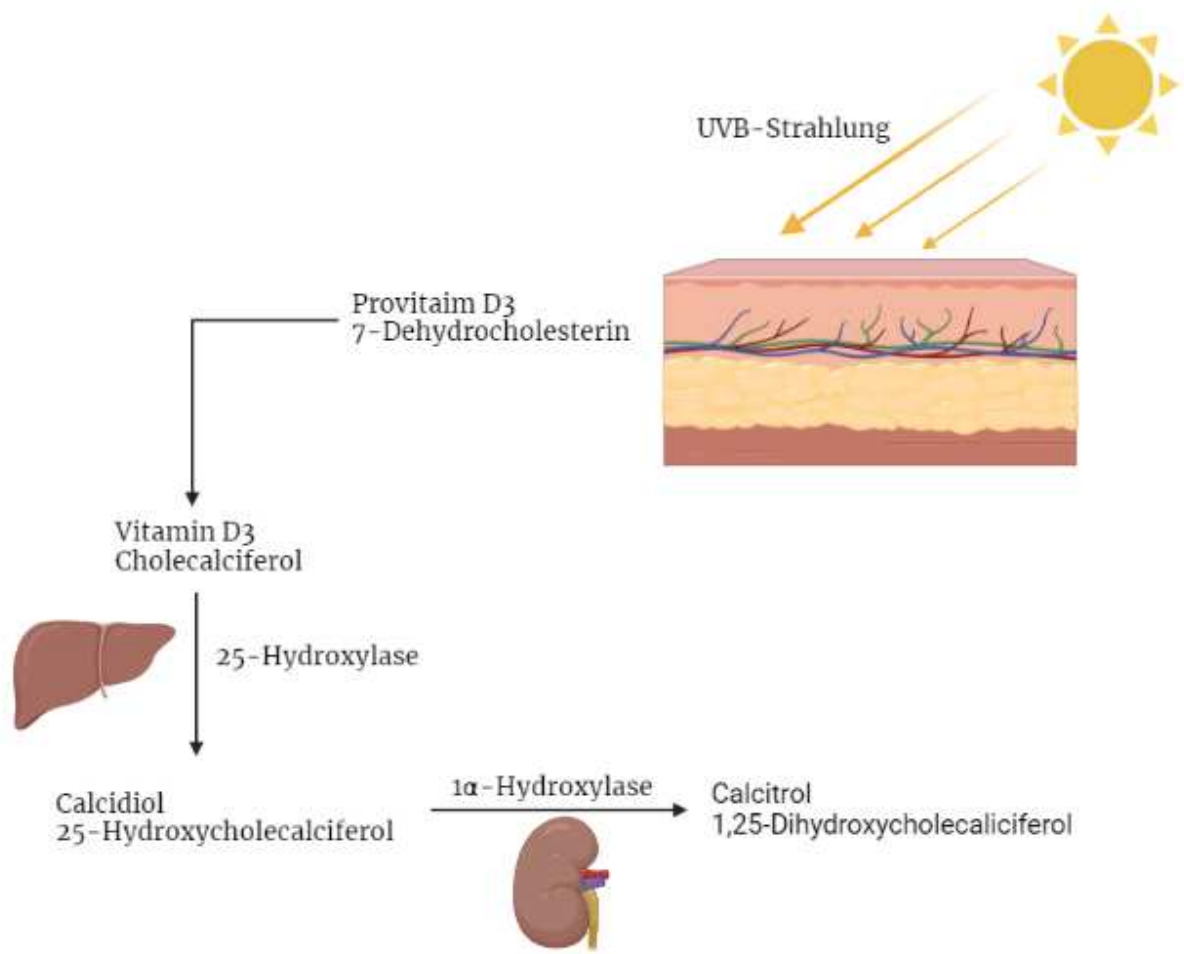


Abbildung 4: Ablauf der Vitamin D-Synthese im Körper

Abbildung erstellt mit dem Programm BioRender [21].

1.6 Die Rolle des Vitamins D im endokrinen System

Vitamin D spielt eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung des Calcium- und Phosphat-haushaltes und stellt eine adäquate Verteilung beider Elektrolyte sicher [23].

Im Interstitium ermöglicht Vitamin D die Calcium- und Phosphataufnahme in den Dünndarm. Hierzu geht 1,25-Dihydroxycholecalciferol mit dem VDR-Rezeptor einen Komplex ein, um die Absorption von Calcium zu ermöglichen [60] [87].

Auch die Nebenschilddrüse ist ein wichtiger Regulator des Calciumhaushaltes. Mittels des calciumsensitiven Rezeptors (CaSR), einem G-Protein-gekoppelten Rezeptor, können Änderungen des ECF (extracellular fluid)-Calciums registriert werden. Sobald CaSR einen Calciummangel feststellt, erfolgen in der Nebenschilddrüse die Synthese und Sekretion von Parathormon (PTH), das die Reabsorption von Calcium im Tubulussystem der Niere stimuliert und zusätzlich dazu die renale Produktion von 1,25-Dihydroxycholecalciferol verstärkt. Eine ausreichende Produktion von 1,25-Dihydroxycholecalciferol sorgt über ein negatives Feedback dafür, dass die PTH-Synthese und -Sekretion supprimiert werden [122] [4] [46]. Ein weiterer wichtiger Aspekt in der oben genannten Interaktion ist der Einfluss des Vitamins D auf die Knochen. Einer unzureichenden Vitamin D-Synthese folgt eine enterale Calciumresorptionsstörung. Diese begünstigt den Anstieg von PTH, das wiederum zu einer gesteigerten Knochenresorption und einer verminderten Knochendichte führt. Dieser Vorgang bewirkt die Entstehung von Osteoporose [88].

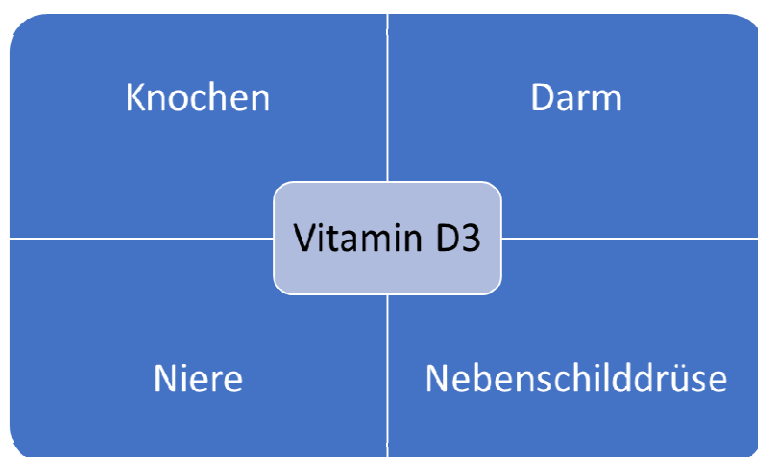


Abbildung 5: Vitamin D-Interaktion mit anderen Organen

Die biologisch aktive Wirkform „Vitamin D₃“ entsteht in der Niere, interagiert im Kalziumstoffwechsel als Regulator und sorgt u.a. über eine vermehrte Kalziumabsorption aus dem Darm für eine erfolgreiche Mineralisation des Knochens. Darüber hinaus ist Vitamin D₃ in der Lage, die PTH-Sekretion und das Wachstum von Adenomen und Hyperplasien in den Epithelkörperchen zu verhindern [23].

1.7 Vitamin D-Mangel und Vitamin D-Intoxikation

Vitamin D-Mangel (<20ng/mL) oder Vitamin D-Insuffizienz (20-30ng/mL) sind ein weitverbreitetes Problem, das eine Milliarde Menschen weltweit betrifft [45].

Besonders Büroarbeiter, Heimbewohner, dunkelhäutige Menschen und Frauen im gebärfähigem Alter gehörten zu den vermehrt davon betroffenen Gruppen [118] [77].

In den letzten Jahrzehnten hat sich die Definition des Vitamin D-Mangels verändert. Heute definiert das nordamerikanische Institute of Medicine (IOM) einen 25-Hydroxyvitamin D (OH)D₃-Blutserumspiegel von 50-125nmol/L bzw. 20-50ng/mL als adäquat [118] [84]. Der untere Grenzwert geht aus der Beobachtung hervor, dass Erwachsene mit einem 25(OH)D₃-Spiegel von 16-20ng/mL im Durchschnitt 35 % niedrigere PTH-Werte aufwiesen während Erwachsene mit einem 25(OH)D₃-Spiegel ab 21ng/mL keine signifikante Abnahme des PTH-Wertes zeigten [46]. Der obere Grenzwert beruht auf prospektiven Kohortenstudien, in denen die Inzidenzen von Tumorerkrankungen, Myokardinfarkt und Gesamtmortalität untersucht wurden [118]. Hier zeigte sich, dass ein Vitamin D-Überangebot Schäden verursachen kann, wobei die Vitamin D-Intoxikation eine Rarität darstellt [123]. Im Gegensatz dazu halten die Endocrine Society's Practice Guidelines Werte mit mindestens 30ng/mL für angemessen, um die maximale Gesundheit des Bewegungsapparates zu gewährleisten [48].

Von einer Vitamin D-Intoxikation spricht man bei Werten > 200 ng/mL. Werte in dieser Höhe sind in der Regel nicht durch Sonnenexposition erreichbar, da das Prävitamin D₃ nicht nur in Vitamin D₃, sondern auch in andere inaktive Metabolite, die keinen Einfluss auf den Calciumhaushalt haben, umgewandelt werden [110].

Tabelle 2: Interpretation des 25(OH)D₃ Spiegels

(https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Vitamin_D/Vitamin_D_FAQ-Liste.html)

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

1.8 Mit Vitamin D-assoziierte Erkrankungen

Es bestehen diverse Assoziationen eines Vitamin D-Mangels mit manchen Erkrankungen. Im Vordergrund steht die systemische Stoffwechselerkrankung Osteoporose.

Neben Osteoporose werden weitere Krankheitsbilder wie Diabetes mellitus Typ 1 und 2, Autoimmunerkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen, Polyzystisches Ovarialsyndrom und Krebsformen wie z.B. Mammakarzinom und Kolonkarzinom mit Vitamin D-Mangel assoziiert [96] [36] [47] [44] [109]. Zu dem kann ein Vitamin D-Mangel zu einer Verschlechterung kognitiver Funktionen führen. Ebenfalls ist eine Rolle des Vitamins D bei Infektionserkrankungen bekannt und besonders bei schwerwiegenden Erkrankungen wie Tuberkulose und Coronavirus (COVID-19) von großer Bedeutung [33] [37] [118]. Ein Großteil des Mechanismus ist keinesfalls vollständig geklärt [50]. Zudem sind noch zahlreiche Fragen bezüglich des Einsatzes von Vitamin D in der Prävention offen [50].

Tabelle 3: Erkrankungen verursacht durch Vitamin D-Mangel
[118] [29] [31] [103] [105]

Vitamin D-Mangel (< 20ng/mL oder <50 nmol/L)				
Knochen	Hormonsystem	Infektionen	Kardiovaskulär	Karzinome
- Stürze	- Diabetes	- Tuberkulose	- Arterielle	- Mamma
- Osteoporose	Typ 1	- Influenza	Hypertonie	karzinom
- osteoporotische	- Diabetes	- COVID-19	- kardiale	-kolorektales
Frakturen	Typ 2		Hypertrophie	Karzinom
- Osteomalazie			- Myokardinfarkt	- Pankreas-
				karzinom

1.9 Sonnencreme

UVB-Strahlen gelten als der Hauptgrund für die Entstehung des hellen Hautkrebses sowie des malignen Melanoms [14] [35] [61] [32]. Jährlich erkranken mehr als 200.000 Menschen in Deutschland entweder an weißem Hautkrebs oder an einem Malignen Melanom [59]. Diese Zahl ist in den letzten 50 Jahren unter anderem durch eine erhöhte UVB-Exposition signifikant gestiegen. Begründen lässt sich das damit, dass die hiesige Bevölkerung in den letzten 50 Jahren vermehrt in wärmere Gebiete mit stärkerer UVB-Einstrahlung verreiselt [115]. Zeitgleich entwickelte sich in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts ein Trend zu gebräunter Haut als ästhetisches Merkmal [19] [20] [76]. Mittels Informationskampagnen wird bereits seit mehreren Jahren versucht, auf die gesundheitlichen Folgen der UVB-Strahlung aufmerksam zu machen [14]. Um sich zu schützen, greifen Menschen gewöhnlich zu Sonnenschutzmitteln [115]. Sonnenschutzmittel sind als Creme, Lotion oder Spray erhältlich [87].

Dabei ist es wichtig, dass nicht alle Sonnenschutzmittel über die gleichen Inhaltsstoffe verfügen und nicht gleichermaßen schützen. Hierbei spielen insbesondere die UVB-Filtersubstanzen und der Lichtschutzfaktor (engl. SPF) eine wichtige Rolle [76] [100].

Bei den UVB-Filtersubstanzen wird zwischen organischen und anorganischen Filtersubstanzen unterschieden, die meistens in der Sonnencreme kombiniert werden [89].

1.10 UVB- und UVA-Strahlen

Unterschieden werden UVB- von UVA-Strahlen durch die Wellenlänge, die bei UVB im Bereich zwischen 280 und 315 nm liegen und bei UVA-Strahlen zwischen 315 und 400 nm [124]. Durch die geringe Wellenlänge durchdringen UVB-Strahlen lediglich die Epidermis und verursachen dort ein Erythem. Somit beschreibt der Lichtschutzfaktor (SPF) vor allem den Schutz vor UVB-Strahlen. Die Schädigung der Haut mittels UVA-Strahlen ist primär nicht sichtbar. Zwar ist der kurzwellige Anteil des UVA-Spektrums (UVA 2) auch an der Erythembildung beteiligt [97], jedoch durchdringen die Strahlen die Haut hauptsächlich bis in die Dermis (siehe Abbildung 5) [116]. Dort erzeugen sie DNA-Mutationen und zerstören sowohl Reparaturmechanismen der DNA als auch das dort befindliche Kollagen. Folgen sind Langzeitschäden wie Pigmentflecke, eine Alterung der Haut und im schlimmsten Fall die Entstehung von Melanomen [125]. Als somit wichtiger Faktor in der Melanompathogenese rückte die UVA in den letzten Jahren zunehmend in den Mittelpunkt der aktuellen Forschung. Eine optimale Schutzwirkung kann erreicht werden, wenn mehrere UV-Filter in der Sonnencreme kombiniert werden [125] [76].

- UV-A-Strahlung (Wellenlänge 400 - 315 nm)
- UV-B-Strahlung (Wellenlänge 315 - 280 nm) und
- UV-C-Strahlung (Wellenlänge 280 - 100 nm)

Bundesamt für Strahlenschutz

(https://www.bfs.de/DE/themen/opt/uv/einfuehrung/einfuehrung.html;jsessionid=183C6BC1001B7BA23434E02D31557F6B.2_cid339) [124]

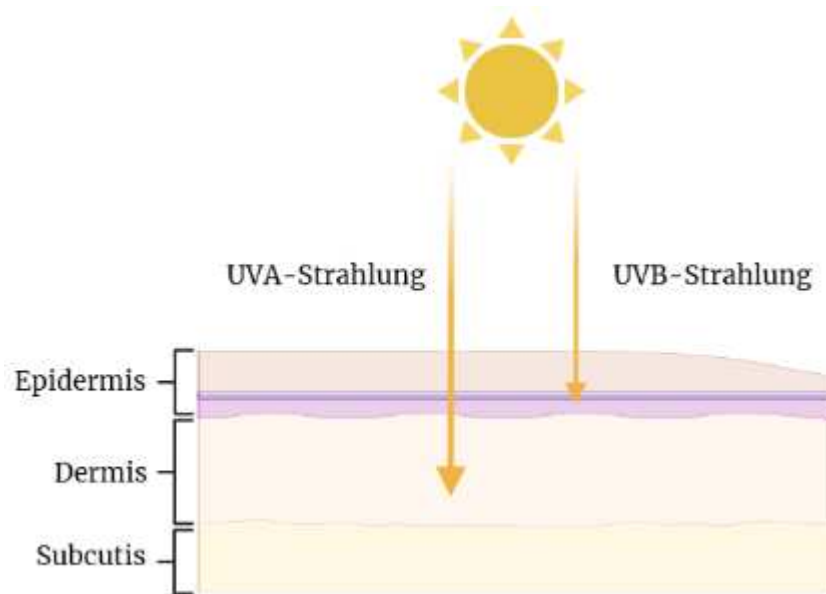


Abbildung 6: UVA- und UVB-Strahlung Eindringtiefe in die Haut

Schematische Darstellung der oberen zwei Schichten der Haut sowie die Eindringtiefe der UVA- und UVB-Strahlen in die Haut [38]. Abbildung erstellt mit dem Programm BioRender.

1.11 Organische Filter / Anorganische Filter

Bei den UVB-Filtersubstanzen wird zwischen organischen (chemischen) und anorganischen (physikalischen) Filtersubstanzen unterschieden. Organische UVB-Filtersubstanzen zeichnen sich dadurch aus, dass sie die UVB-Strahlen in der Haut aufnehmen und diese umwandeln. Bei anorganischen UVB-Filtersubstanzen hingegen werden die Strahlen reflektiert und gestreut, sodass sie nicht in die Epidermis eindringen können [91] [58].

Bei anorganischen UV-Filtersubstanzen kommen unter anderem Zinkoxid (ZnO) und Titandioxid (TiO₂) zur Anwendung. Um die Sichtbarkeit der anorganischen Filtersubstanzen in Form eines weißen Belages auf der Haut zu vermeiden, wurde eine Methode entwickelt, anorganische UVB-Filtersubstanzen in Form von Nanopartikeln in die Sonnenschutzmittel einzuarbeiten. Des Weiteren soll dies einen positiven Effekt auf die Streichfähigkeit des Produkts haben. Kritiker merkten an, dass die Nanopartikel als körperfremde Substanzen über die Haut in den Körper gelangen könnten. Dies konnte durch Studien widerlegt werden. Der wissenschaftliche Ausschuss der europäischen Kommission gab an, dass in Sonnencreme maximal 25% Nanopartikel vorhanden sein dürfen und dass diese nicht ausreichend sind, um die Haut komplett zu durchdringen. Sie können nicht durch das Stratum corneum, der obersten Schicht der Epidermis gelangen und so auch nicht in den Körper [26].

In organischen UVB-Filtern befinden sich neben *p*-Aminobenzoessäure (PABA) und Oxybenzone (Benzophenone-3) auch *trans*-3-Phenylacrylsäure und Octocrylen [9]. Diese Stoffe können sowohl UVB- als auch UVA-Strahlen absorbieren, führten aber in mehreren Studien bei Anwender:innen zu allergischen Reaktionen oder einer photoallergischen Kontaktdermatitis [62] [54] [34]. Seit 1983 werden in der Europäischen Union und somit auch in Deutschland beide UVB-Filter zugelassen.

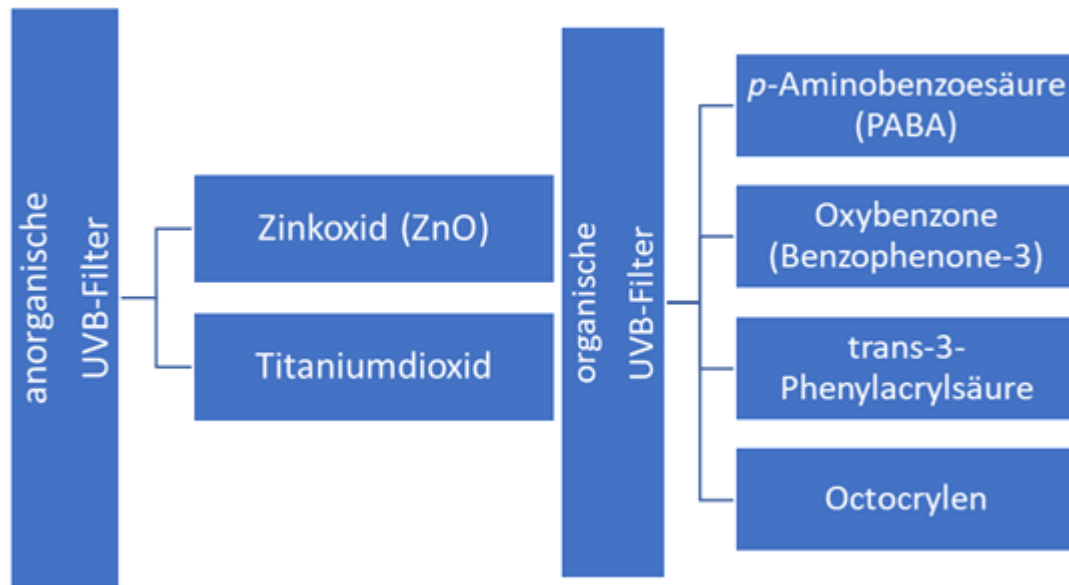


Abbildung 7: anorganische und organische UVB-Filter

1.12 Lichtschutzfaktor (deutsch für „sun protection factor, SPF“)

Ein weiteres wichtiges Merkmal für ein Sonnenschutzmittel ist der Lichtschutzfaktor (SPF). Der Lichtschutzfaktor ist ein wichtiger Indikator für den Schutz gegen Erytheme. Eine Klassifizierung des Lichtschutzfaktors wurde von der europäischen Kommission vorgelegt (Tabelle 2). Diese teilt Sonnenschutzmittel nach ihrem SPF in niedrig protektiv (SPF 6), mittelmäßig protektiv (SPF 15) und hoch protektiv (ab SPF 30) ein [57] [99].

Beachtlich ist, dass der SPF im Laufe der Jahre gestiegen ist, was dazu führte, dass die EU seit 2006 nur noch Sonnenschutzmittel ab einem SPF von 6 zulässt [42]. Heutzutage werden vermehrt höhere SPF von 50 bis 100 angewendet [72]. Die Schutzstärke eines Präparats gegenüber UVB-Strahlen wird anhand einer spezifischen Formel errechnet:

$$\text{LSF} = \frac{\text{MED mit Lichtschutzmittel}}{\text{MED ohne Lichtschutzmittel}}$$

Abbildung 8: LSF-Formel

In Abbildung 8 entspricht die minimale Erythemdosis (MED) der UVB-Dosis, die ein gerade erkennbares Erythem induziert. MED wird sowohl vor dem Auftragen von Lichtschutzpräparaten (ungeschützt) als auch danach (geschützt) bestimmt und in die Formel integriert [97].

Trotz des notwendigen Schutzes gegen UVB-Strahlen vermindern Sonnenschutzmittel die für den Körper wichtige Prävitamin D-Synthese [66]. Diese Syntheseminderung ist unter anderem abhängig von der Auftragsdicke [27].

Tabelle 4: Empfehlung der Kommission hinsichtlich Wirksamkeit von Sonnencreme und diesbezügliche Herstellerangaben

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006H0647>

Kategorie	SPF	Empfohlener Mindestschutzfaktor gegen UVA-Strahlen
Niedriges Schutzniveau	6-10	1/3 des angegebenen Lichtschutzfaktors
Mittleres Schutzniveau	15-25	
Hohes Schutzniveau	30-50	
Sehr hohes Schutzniveau	50+	

1.13 Negative Einflüsse durch Sonnencreme

Nach Ruszkiewicz et al. zeigen Sonnenschutzmittel auch einen negativen Einfluss auf die Umwelt [86]. Jährlich gelangen durch eingecremtes Schwimmen, wie es durch die WHO empfohlen [126] wird, etwa 4.000 bis 6.000 Tonnen Sonnenschutzmittel ins Meer [104]. Dadurch sollen unter anderem bereits zahlreiche Korallenriffe zerstört worden sein [92] [95] [24].

Eine weitere Studie aus dem Jahr 2021 hat ergeben, dass die Nutzung alter Sonnencreme, hier ein Jahr oder älter, zu Ausschlägen aber auch zu hepatotoxischer Nekrose der Leber bis zum Hepatozellulärem Karzinom (HCC) führen kann, was auch als negativer Einfluss von Sonnencreme gewertet werden kann [25].

Material und Methode

1.14 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche beginnt mit der Formulierung der Fragestellung bzw. der Eingabe der in der Fragestellung relevanten Begriffe. Um eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse zu erstellen, ist es nötig Forschungsergebnisse aus mehreren Einzelstudien zusammenzufassen und zu bewerten. Dafür werden Ein- und Ausschlusskriterien benötigt. So können relevante Informationen aus den Publikationen gewonnen werden. Sie erleichtern bei der Literaturrecherche die Entscheidung, welche Studien in die Metaanalyse eingeschlossen werden. Für die Ausführung dieses Schrittes wird zudem der Zugriff auf Literaturdatenbanken erforderlich [82]. Hierbei steht vor allem die Literaturdatenbank Pubmed/MEDLINE im Mittelpunkt. Sie ist Bestandteil des Forschungsgebiets der Medizin und wird vom US-amerikanischen National Center for Biotechnology Information (NCBI) (www.ncbi.nlm.nih.gov/) zur Verfügung gestellt, um Medizinern die Möglichkeit zu bieten, Zugriff auf aktuell mehr als 21 Millionen wissenschaftliche Artikel oder Bücher zu bekommen [68]. Der Zugang zu Pubmed/MEDLINE erfolgte über die Lizenz der Universität.

Die Durchführung der systematischen Recherche fand von Oktober 2020 bis April 2021 statt. Für die Recherche in der Literaturdatenbank wurde der Zeitraum 1987-2021 gewählt, da im Jahr 1987 erstmals bewiesen wurde, dass Sonnencreme die kutane Vitamin D-Synthese blockiert [66]. Des Weiteren war von Interesse zu wissen, welche neuen Erkenntnisse in der Forschung seither gewonnen wurden, inwieweit diese die Erkenntnis aus dem Jahr 1987 ergänzen oder ob sie davon abweichen. Meine Recherche erfolgte hauptsächlich über MEDLINE und beinhaltete die themenbezogenen Begriffe: „Vitamin D“, „25-hydroxyvitamin D“, „calciferol“, „sun protection“, „sunscreen“ und „sun cream“. Die Suchanfrage wurde in Form einer sinnvollen Kombination der Begriffe erstellt. Aus verschiedenen Bausteinen ließ sich in zwei Anläufen folgendes konstituieren:

- Baustein eins: #1 Search (vitamin D OR 25-hydroxyvitamin D OR calciferol)
- Baustein zwei: #2 Search ("sun protection" OR "sun cream")
- Baustein drei: #3 Search (#1 AND #2)

- Baustein eins: #1 Search (vitamin D OR 25-hydroxyvitamin D OR calciferol)
- Baustein zwei: #2 Search ("sun protection" OR "sunscreen")

- Baustein drei: #3 Search (#1 AND #2)

In der Regel offenbaren Titel und Kurzbeschreibung (Abstract) die Relevanz für die Fragestellung. Im Falle, dass das nicht eintraf und weder Titel noch Abstract aufschlussreich waren, bestand die Möglichkeit, Professor Dr. med. J. Reichrath miteinzubeziehen, um eine Zweitmeinung einzuholen. Von als für die Fragestellung relevant eingestuften Studien wurde der Volltext gelesen und dabei besonders auf Material und Methodik geachtet.

Nachfolgend wurden die Ein- und Ausschlusskriterien festgestellt, um relevante Daten zu extrahieren, die den Prozess erleichterten, relevante Daten zu extrahieren. Die extrahierten Daten wurden zwecks einer besseren Übersichtlichkeit und Systematik in eine Exceltabelle übertragen.

Einbezogen wurden Daten über Autoren:innen der Studie, Publikationsjahr, Art der Studie, Zeitpunkt der Datenerhebung, geografische Lage und Ergebnisse der Studie. Bei Unvollständigkeit der Daten wurden Autoren:innen über E-Mail kontaktiert und Datenbestandteile ggf. ergänzt.

1.15 Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

Ausgewählt wurden nur Studien an Menschen. Darüber hinaus spielte das Studiendesign eine wichtige Rolle und bildete somit ein Einschlusskriterium. Zwar wurden zum einen Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien bevorzugt, da für diese Studientypen ein Instrument zur Bewertung der Qualität existiert (Newcastle-Ottawa-Skala) [127] und zum anderen wurden randomisiert kontrollierte Studien (RCT) bevorzugt. Randomisiert kontrollierte Studien gelten als Goldstandart, um den Effekt von Interventionsstudien zu untersuchen und liefern die beste kausale Zuordnung hinsichtlich Einfluss- und Zielgröße. Durch die Doppelverblindung werden Verzerrungen verhindert [64]. Es wurden letztendlich alle zur Fragestellung vorhandenen Studientypen eingeschlossen. Dazu gehörten Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien, Querschnittstudien und eine randomisiert kontrollierte Studie (RCT). Ein weiteres Kriterium für das Einschließen der Studien war der Zugang zu den benötigten Daten, wie beispielsweise die Angabe der Anzahl der Probanden:innen, die 25(OH)D₃ Werte über 20ng/mL hatten. Entweder waren diese in der Studie selbst auffindbar, oder es bestand die Möglichkeit, Kontakt zum Autor:in herzustellen. Der Messzeitpunkt der Studien spielte eine untergeordnete Rolle, so wurden sowohl Studien in Winterhalbjahren als auch in Sommerhalbjahren eingeschlossen.

Ausgeschlossen wurden daher Studien, denen diese Daten nicht entnommen werden konnten und die auch nicht durch Kontaktaufnahme mit den Autoren:innen zu erhalten waren. Als Begründung nannten die Autoren:innen, dass sie keinen Zugriff auf die Daten haben und dass es mit großem Aufwand verbunden ist, an die Daten zu gelangen. Des Weiteren wurden Studien ausgeschlossen, in denen alle Probanden:innen Sonnencreme verwendeten und Studien, in denen nach mehrmaliger Kontaktaufnahme über E-Mail keine Rückmeldung des Autors oder der Autorin erfolgte. Ansonsten eigneten sich auch keine Studien, in denen sich die Kontrollgruppe an einem anderen Ort befunden hatte. Zu guter Letzt wurden auch Studien ausgeschlossen, in denen zwar Sonnencreme bei der Interventionsgruppe eingesetzt wurde und diese bei der Kontrollgruppe ausgelassen wurde, jedoch der Vitamin D-Status unvollständig bestimmt worden war.

1.16 Metaanalytische Methodik

Als geeignetes statistisches Auswertungsinstrument fiel die Wahl auf eine systematische Übersichtsarbeit mit einer Metaanalyse. Diese präsentiert den aktuellen Stand der Forschung und bietet dem Leser gleichzeitig einen Überblick über die bisher erfolgten Studien. Positiv an dieser Form der statistischen Ausarbeitung ist auch die Schnelligkeit, mit der der Leser und Leserin einen Überblick gewinnt [82]. Überdies ist eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse in Form von Berechnung, gepoolter Schätzer, Untersuchung der Heterogenität und Sensitivitätsanalysen im Rahmen der Metaanalyse möglich. Als Komponente von Metaanalysen kann die Durchführung der Subgruppenanalysen realisiert werden, sofern möglich, um Abweichungen zu beschreiben. Das Entstehen von Publikationsbias anhand publizierter Daten kann in einer Metaanalyse nicht ausgeschlossen werden. Innerhalb einer Metaanalyse ist die Stichprobengröße von großer Wichtigkeit, denn je größer die Stichprobe, desto mehr Aussagekraft bezogen auf die Grundgesamtheit kann der Metaanalyse zugerechnet werden [82] [11].

Metaanalyse-schematisches Vorgehen:

https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-56666-4_3

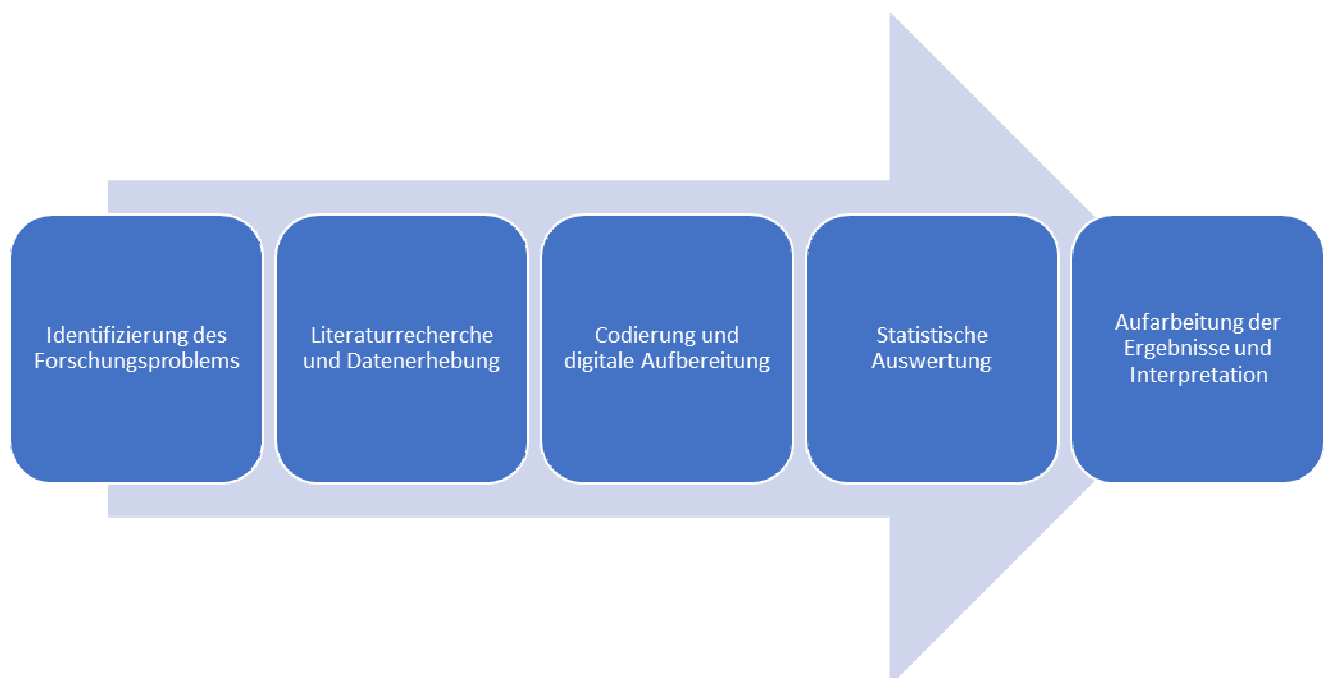


Abbildung 9: Schematisches Vorgehen der Metaanalyse

1.17 Heterogenitätsgrade (I^2)

Tabelle 5: Übersicht und Interpretation des Heterogenitätsmaßes (I^2) bei Metaanalysen

<https://www.online-zfa.de/archiv/ausgabe/artikel/zfa-11-2015/48743-103238-zfa20150469-0473-metaanalysen-lesen-und-interpretieren-eine-praktische-anleitung/>

$I^2 = 0\%$	Keine Heterogenität
$I^2 = 25\%$	Geringe Heterogenität
$I^2 = 50\%$	Mittlere Heterogenität
$I^2 = 75\%$	Hohe Heterogenität

1.18 Statistische Auswertung

Für die eingeschlossenen Studien samt wichtiger Charakteristika erfolgte die statistische Auswertung in Form einer Metaanalyse mittels des Programms „StatsDirect Statistical Software Version 3.3.5“. Für das Errechnen des p-Wertes wurde das Programm „Cytel Studio Version 10.0 StatXact“ gewählt. Zu den wichtigen Charakteristika der Studien gehörten Studiendesign, Zeitraum, Anzahl der Probanden:innen sowie die Anzahl in den folgenden vier Gruppen:

- Sonnencreme-Nutzung und $25(\text{OH})\text{D}_3 \geq 20\text{ng/ml}$
- Sonnencreme-Nutzung und $25(\text{OH})\text{D}_3 < 20\text{ng/ml}$
- Keine Sonnencreme-Nutzung und $25(\text{OH})\text{D}_3 \geq 20\text{ng/ml}$
- Keine Sonnencreme-Nutzung und $25(\text{OH})\text{D}_3 < 20\text{ng/ml}$

Bereits vor der statistischen Auswertung war eine Heterogenität der Studien ersichtlich. Um die Studien vergleichbarer zu machen, wurde nach verschiedenen Faktoren und Merkmalen, die in mehreren Studien untersucht wurden, wie z.B. die Hautfarbe der Probanden:innen oder die Jahreszeit zum Untersuchungszeitpunkt gesucht. Diese werden im Folgenden als Subgruppe bezeichnet. Ausgewählt wurden Faktoren von medizinischer Relevanz. Das Erstellen der Subgruppen erfolgte ebenfalls in der Exceltabelle. Als Subgruppen wurden folgende klinische Faktoren ausgesucht:

- Hauttyp (überwiegend oder ausschließlich kaukasisch)
- Einnahme von Vitamin D-Präparaten
- Keine Einnahme von Vitamin D-Präparaten
- Vorerkrankung bekannt (u.a. Melanom, Basaliom)
- Vorerkrankung bekannt, aber keine Hautkrankheit
- Keine Vorerkrankung
- Warme Jahreszeit (Frühjahr/Sommer)
- Kalte Jahreszeit (Herbst/Winter)
- Konsequente Sonnencreme-Nutzung
- SPF niedrig (≤ 30)
- SPF hoch (> 30)
- Studiendauer lang (> 1 Jahr)
- Studiendauer kurz (< 1 Jahr)
- Interventionsstudie und Beobachtungsstudie (dazu gehören eine randomisiert-kontrollierte-Studie und eine Fall-Kontroll-Studie. Bei der randomisiert-kontrollierten-Studie bekamen Probanden:innen eine Sonnencreme oder ein Placebo. In der Fall-Kontroll-Studie bekam die Fallgruppe eine Sonnencreme gestellt und durfte anschließend diese nutzen)

- Ältere Studien (bis zum Jahr 2012. Von den eingeschlossenen Studien befinden sich Studien im Zeitraum von 1988- 2012)
- Neuere Studien (ab dem Jahr 2013. Von den eingeschlossenen Studien befinden sich Studien im Zeitraum von 2017- 2020)
- Hohe Qualität (gemäß Newcastle-Ottawa-Skala 4-6 Sterne)
- Niedrige Qualität (gemäß Newcastle-Ottawa-Skala < 4 Sterne)

Im Folgenden wird die Auswahl der oben genannten Subgruppen erklärt und begründet. Infolgedessen werden die in den jeweiligen Subgruppen eingeschlossenen Studien benannt:

Hauttyp (überwiegend oder ausschließlich kaukasisch):

Kaukasier haben den Fitzpatrick Hauttyp von I-III und werden überwiegend mit den Folgen von UVB-Exposition in Form von Dermatitis solaris und einhergehenden Schmerzen konfrontiert. Darüber hinaus haben sie ein erhöhtes Risiko, maligne oder semimaligne Hauttumore zu entwickeln. Dadurch stärkt sich das Bewusstsein für eine vermehrte Nutzung von Sonnencreme und das Meiden von Sonnenexposition [90]. Eingeschlossen wurden Studien, in denen explizit erwähnt wurde, dass die Studienpopulation ausschließlich aus Kaukasiern bestand.

Eingeschlossene Studien der Subgruppe „Hauttyp (überwiegend oder ausschließlich kaukasisch)“:

- Matsuoka, 1988
- Macdonald, 2011
- Van Deventer, 2018
- McVey, 2019
- Vornicescu, 2020

Einnahme von Vitamin D-Präparaten/ keine Einnahme von Vitamin D-Präparaten:

Die orale Einnahme oder das Unterlassen dieser beeinflusst die Vitamin D-Konzentration im Blut. Die Fragestellung dieser Arbeit war, den Einfluss von Sonnencreme auf die Vitamin D-Biosynthese zu untersuchen. Eine zusätzliche Einnahme von Vitamin D-Präparaten führt zu einer Verfälschung des Vitamin D-Status. Eingeschlossen in die Subgruppe „keine Einnahme von Vitamin D-Präparaten“ wurden Studien, in denen explizit erwähnt wurde, dass Probanden:innen, die angaben, Vitamin D-Präparate zu nehmen, von der Studie ausgeschlossen wurden. Studien, die die Einnahme von Vitamin D-Präparaten zuließen, wurden in die Subgruppe „Einnahme von Vitamin D-Präparaten“ aufgenommen.

Eingeschlossene Studien der Subgruppe „Einnahme von Vitamin D-Präparaten“:

- Macdonald, 2011
- Knight, 2017
- Ojeda, 2019
- McVey, 2019
- Fayet-Moore, 2019
- Vornicescu, 2020

Eingeschlossene Studien der Subgruppe „keine Einnahme von Vitamin D-Präparaten“:

- Matsuoka, 1988
- Marks, 1995
- Querings, 2006
- Cunha, 2018
- Van Deventer, 2018
- Akhtar, 2019

Vorerkrankung bekannt (u.a. Melanom, Basaliom) / keine Vorerkrankung/ Vorerkrankung bekannt, aber keine Hautkrankheit:

Probanden:innen aus dieser Subgruppe hatten eine Vorerkrankung der Haut, die das Verhalten gegenüber langer und starker UVB-Exposition und den Umgang mit der Sonnencreme-Nutzung beeinflusst. Die Diagnose eines malignen Melanoms oder eines semimaligen Hauttumors in der Anamnese sorgt für erhöhte Vorsicht seitens der Betroffenen hinsichtlich UVB-Exposition und den Umgang damit. So wurde angenommen, dass diese Gruppe stärker darauf achtet, Sonnencreme zu applizieren und sich seltener in die Sonne begab, als Personen, die bisher nicht z.B. an einem Melanom oder Basaliom erkrankt waren. Personen, die an einer Vorerkrankung leiden, die zwar keinen Zusammenhang mit der Haut aufweisen, jedoch den Vitamin D-Spiegel beeinflussen, wie z.B. eine Erkrankung der Niere, haben unabhängig von der Sonnencreme-Nutzung ein bestehendes Risiko für einen Vitamin D-Mangel. Daher kann anders als bei Personen, die nicht von solchen Erkrankungen betroffen sind, nicht unterschieden werden, ob ein Vitamin D-Mangel alleine durch die Sonnencreme-Nutzung entstanden war.

Eingeschlossene Studien der Subgruppe „Vorerkrankung bekannt (u.a. Melanom, Basaliom)“

- Matsuoka, 1988
- Cunha, 2018
- Van Deventer, 2018

Eingeschlossene Studien der Subgruppe „keine Vorerkrankung (u.a. Melanom, Basaliom)“

- Marks, 1995
- Macdonald, 2011
- Al-Mutairi, 2012
- McVey, 2019
- Fayet-Moore, 2019
- Vornicescu, 2020

Eingeschlossene Studien der Subgruppe „Vorerkrankung bekannt, aber keine Hautkrankheit“

- Querings, 2006

- Akhtar, 2019

Konsequente Sonnencreme-Nutzung:

Durch diese Form der Nutzung besteht die Möglichkeit, eine relevante Aussage zur Assoziation zwischen Sonnencreme-Applikation und dem Entstehen eines Vitamin D-Mangels zu treffen. Besonders zu beachten sind Menschen, die eine Form von Hauterkrankung durchgemacht haben, denn diese neigen wie bereits erwähnt dazu, gewissenhafter und konkreter mit der Anwendung von Sonnencreme umzugehen.

Eingeschlossene Studien der Subgruppe „konsequente Sonnencreme-Nutzung“:

- Matsuoka, 1988
- Querings, 2006
- Macdonald, 2011
- Al- Mutairi, 2012
- Hattapornsawan, 2012
- Van Deventer, 2018
- McVey, 2019
- Fayet-Moore, 2019
- Vornicescu, 2020

SPF niedrig (≤ 30) / SPF hoch (> 30):

Je nach Höhe des SPF erreicht unterschiedlich viel Sonnenstrahlung die Haut. Auch dies könnte die Vitamin D-Synthese beeinflussen, weshalb zur besseren Vergleichbarkeit die Einteilung in eine Gruppe, die Sonnencreme mit einem hohen und eine, die Sonnencreme mit einem niedrigen SPF anwendete, erfolgte.

Eingeschlossene Studien der Subgruppe „SPF niedrig (≤ 30)“:

- Marks, 1995

- Macdonald, 2011
- Van Deventer, 2018

Eingeschlossene Studien der Subgruppe „SPF hoch (>30)“:

- Al-Mutairi, 2012
- Hattapornsawan, 2012
- Cunha, 2018
- Vornicescu, 2020

Studiendauer lang (> 1 Jahr) / Studiendauer kurz (< 1 Jahr):

Die Studiendauer könnte eine Rolle bei der Erklärung des Zusammenhangs zwischen Sonnencreme-Nutzung und dem Vitamin D-Status spielen. Möglich wäre, dass eine kurze Studiendauer die üblichen Verhaltensweisen der Probanden:innen nicht wahrheitsgemäß wiedergibt, weil sich die Probanden:innen über einen kürzeren Zeitraum besser an die Vorgaben zur Sonnencreme-Applikation halten könnten. Eine kurze Studienzeit kann z.B. auch bedeuten, dass die Studien nur zu einer bestimmten Jahreszeit stattfanden und so besonders sonnenarme oder sonnenreiche Zeiten nicht abdeckten. Studien, die über einen längeren Zeitraum stattfanden, lassen sich mit den kürzeren Studien nicht so gut vergleichen, da sie alle Jahreszeiten abdeckten und von einer weniger intensiven Sonnencreme-Nutzung ausgegangen werden konnte.

Eingeschlossene Studien der Subgruppe „Studiendauer lang (> 1 Jahr)“:

- Matsuoka, 1988
- Macdonald, 2011
- Knight, 2017
- McVey, 2019
- Akhtar, 2019

Eingeschlossene Studien der Subgruppe „Studiendauer kurz (< 1 Jahr)“:

- Marks, 1995
- Querings, 2006

- Al- Mutairi, 2012
- Cunha, 2018
- Van Deventer, 2018
- Ojeda, 2019
- Fayet-Moore, 2019

Interventionsstudie und Beobachtungsstudie:

Dazu gehören eine randomisiert-kontrollierte-Studie und eine Fall-Kontroll-Studie. Bei der randomisiert-kontrollierten-Studie gab es eine Sonnencreme- und eine Placebogruppe. In der Fall-Kontroll-Studie bekam die Fallgruppe eine Sonnencreme gestellt und durfte ausschließlich diese nutzen. Bei dieser Subgruppe wurde gezielt der Effekt von Sonnencreme auf den Vitamin D-Status untersucht. Es wurde Sonnencreme bzw. ein Placebo gegeben, um im Anschluss den Effekt in den jeweiligen Gruppen zu vergleichen.

Eingeschlossene Studien der Subgruppe „Interventionsstudie und Beobachtungsstudie“:

- Matsuoka, 1988
- Marks, 1995

Ältere Studien (bis zum Jahr 2012) / Neuere Studien (ab dem Jahr 2013):

Die Beantwortung der Ausgangsfrage könnte sich je nachdem, wann die Studien durchgeführt wurden, unterscheiden. Zum Zeitpunkt der neueren Studien existierten Sonnencremen mit einem hohen SPF von 50-100. Darüber hinaus bestand die Möglichkeit, dass Probanden:innen auf wissenschaftliche Erkenntnisse, die in den letzten Jahren gewonnen wurden, zurückgriffen. Diese lieferten ausreichend Informationen sowohl über die Wichtigkeit der Sonnencreme-Nutzung, als auch über den vermehrten Aufenthalt in der Sonne, um ausreichende Vitamin D-Werte erzielen zu können. Der heutige Wissensstand sensibilisiert werdende Mütter bereits früh während der Schwangerschaft darauf, das Thema Sonnencreme und Vitamin D ernst zu nehmen. Kinder sollen ermutigt werden, Zeit im Freien zu verbringen, jedoch die Sonnen-

creme-Nutzung dabei nicht zu vernachlässigen. All dies fehlte bei den älteren Studien, weshalb sie schlecht mit den neueren Studien verglichen werden konnten.

Eingeschlossene Studien der Subgruppe „ältere Studien (bis zum Jahr 2012)“:

- Matsuoka, 1988
- Marks, 1995
- Querings, 2006
- Macdonald, 2011
- Al-Mutairi, 2012
- Hattapornsawan, 2012

Eingeschlossene Studien der Subgruppe „neuere Studien (ab dem Jahr 2013)“:

- Knight, 2017
- Cunha, 2018
- Van Deventer, 2018
- Ojeda, 2019
- Akhtar, 2019
- McVey, 2019
- Fayet-Moore, 2019
- Vornicescu, 2020

Hohe Qualität (gemäß Newcastle-Ottawa-Skala 4-6 Sterne) / Niedrige Qualität (gemäß Newcastle-Ottawa-Skala < 4 Sterne):

Bei Studien mit hoher Qualität wurden die meisten Rahmenbedingungen präzise definiert. Sie befassten sich gewissenhaft und ausführlich mit dem Zusammenhang zwischen UVB-Strahlen und Sonnencreme. Bei Studien mit niedriger Qualität stand die Frage nach dem Zusammenhang zwischen Sonnencreme-Nutzung und Vitamin D-Synthese nicht im Mittelpunkt, wodurch die Rahmenbedingungen dieser Studien weniger präzise waren. Deshalb sind Studien von niedriger Qualität nicht mit Studien von hoher Qualität vergleichbar.

Eingeschlossene Studien für die Subgruppe „Hohe Qualität (gemäß Newcastle-Ottawa-Skala 4-6 Sterne)“:

- Matsuoka, 1988
- Querings, 2006

Eingeschlossene Studien für die Subgruppe „Niedrige Qualität (gemäß Newcastle-Ottawa-Skala < 4 Sterne)“:

- Macdonald, 2011
- Al-Mutairi, 2012
- Cunha, 2018
- McVey, 2019

Das Einsetzen von Subgruppen als Werkzeug hilft, die Heterogenität zu erklären und auszugleichen, wobei Heterogenität ggf. auch klinisch erklärbar sein kann [128].

Mittels des statistischen Programmes „StatsDirect Statistical Software Version 3.3.5“ erfolgte die Auswertung sowohl der gesamten Metaanalyse als auch der einzelnen Subgruppen. Berechnet wurde das Chancenverhältnis (Odds Ratio oder OR), welches als Maß dient, um die Stärke der Assoziation zwischen einem Ereignis und dem daraus resultierenden Effekt zu bestimmen [101]. Das Ereignis ist in diesem Zusammenhang die „Anwendung von Sonnencreme“ und der daraus resultierende Effekt ist der „25(OH)D₃ Status“ und die Fragestellung, ob das Anwenden von Sonnencreme zu einem 25(OH)D₃-Mangel führt. Je höher das Odds Ratio, desto größer bzw. stärker ist der Zusammenhang zwischen der „Anwendung von Sonnencreme“ und des „25(OH)D₃-Mangels“. Zusätzlich zum Odds Ratio wurde auch das 95%-Konfidenzintervall bestimmt und berechnet, um die erhaltene Antwort auf Signifikanz zu überprüfen. Ein Signifikanzniveau von 5% wurde hierfür angesetzt. Zugleich wurde der exakte zweiseitige p-Wert als Darstellung der berechneten Signifikanz parallel berechnet. Ein Forest Plot wurde erstellt, um die Ergebnisse der metaanalytischen Berechnung zu visualisieren. Anhand des Cochran Q-Tests wird entschieden, welches Modell sich für die kombinierte Berechnung besser eignet. Darauf folgend wird entschieden, ob der Forest Plot mit dem Modell der gemischten Effekte (sog. „random effects“) oder mit dem Modell des fixen Effekts (sog. „fixed model“) ausgewählt wird. Zwischen den beiden Modellen findet sich eine Unterscheidung im combined OR. Zeigt der Cochran Q-Test Werte $p < 0,05$ wird das Modell der gemischten Effekte ausgewählt. Für jede Studie wurde sowohl das Odds Ratio als auch das 95%-Konfidenzintervall berechnet und letztendlich als „combined OR“ interpretiert. Weitere Komponenten zur Interpretation der Metaanalyse bilden die Werte I^2 und der p-Wert aus dem Egger-Test. Über I^2 kann die Heterogenität bestimmt werden, wobei ein großer Wert für eine Heterogenität der Studien spricht. Die Existenz von Publikationsverzerrungen wird anhand des p-Werts aus dem Egger-Test bewertet. Bei $p < 0,05$ besteht ein Hinweis auf Publikationsverzerrungen. Ein zusätzliches Werkzeug zur Überprüfung möglicher Publikationsverzerrung bietet der Funnel Plot. Der Einsatz des Funnel Plot ist jedoch nur eingeschränkt sinnvoll und zielführend. Erst ab der Anzahl von mindestens zehn eingeschlossenen Studien kann die Untersuchung von Verzerrungen durchgeführt werden. Publikationsverzerrungen sind anhand einer im Funnel Plot sichtbaren Asymmetrie im Rahmen der statistischen Streuung detektierbar.

1.19 Qualitätsbeurteilung der Studien

Um die Qualität der eingeschlossenen Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien zu beurteilen sowie das Vorhandensein von Publikationsverzerrung in diesen Studiendesigns einzuschätzen, wird die *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale (NOS)* eingesetzt [129].

In die Metaanalyse eingeschlossen wurden drei Fall-Kontroll-Studien (Matsuoka, 1988 [67], Querings, 2006 [78], Al-Mutairi, 2012 [3]) und weitere drei Kohortenstudien (Macdonald 2011 [63], Cunha 2018 [18] und McVey 2019 [69]). Außerdem beinhaltet die Metaanalyse eine randomisiert-kontrollierte Studie, vier Querschnittstudien und weitere drei Studien ohne Angabe des Studiendesigns.

Die Qualitätsbeurteilung dient dazu, das Verzerrungspotential zu beurteilen, denn die Qualität einer kontrollierten Studie wird von verschiedenen Aspekten limitiert. Hierbei zählen unter anderem das Studiendesign und die Durchführung der Analyse. Die Limitation wirkt sich auf die Validität von Studienergebnissen aus und kann deren Aussage hinsichtlich der Effektstärke einschränken [53].

Als Tool für die Qualitätsbewertung von Fall-Kontroll-Studien sowie von Kohortenstudien dient die *Newcastle-Ottawa Scale (NOS)*. Diese Skala unterteilt sich bei Fall-Kontroll-Studien in drei Kategorien: „Selektion der Studienteilnehmer“ (Selection), „Vergleichbarkeit“ (Comparability) und „Expositionserfassung“ (Exposure) [129].

Bei Kohortenstudien unterteilt sich die *Newcastle-Ottawa Scale (NOS)* ebenfalls in drei ähnliche Kategorien: „Selektion der Studienteilnehmer“ (Selection), „Vergleichbarkeit“ (Comparability) und „Endpunkterfassung“ (Outcome).

<https://freidok.uni-freiburg.de/fedora/objects/freidok:194900/datastreams/FILE1/content> (Mai 2021)

Jede Kategorie umfasst Unterpunkte. Je Unterpunkt wird eine Bewertung mittels „Sternen“ vorgenommen. Je mehr Sterne eine Studie erzielt, desto höher ist ihre Qualität. Eine Studie kann ein Maximum an neun Sternen in allen Kategorien addiert erhalten [129].

Fall-Kontroll-Studien

Kategorie: „Selektion der Studienteilnehmer“

Die Kategorie „Selektion der Studienteilnehmer“ (Selection) hinterfragt, ob die Fälle in den Fall-Kontroll-Studien adäquat definiert sind (1.1) und ob die Fälle repräsentativ sind (1.2). Auch für die Kontrollgruppen gilt die Untersuchung, ob diese repräsentativ sind und die Auswahl adäquat getroffen wurde (1.3), sowie ob eine adäquate Definition der Kontrollgruppen vorliegt (1.4). Einen Stern erhält eine Studie in dem Unterpunkt 1.1 im Fall, dass bei der Studie eine unabhängige Validierung stattfand wie z.B. durch Patientenakten. Im Unterpunkt 1.2 erhält eine Studie einen Stern bei Angabe einer vordefinierten Zeitspanne bzw. vordefiniertem Einzugsbereich. Ein weiterer Stern kann für eine Studie im Unterpunkt 1.3 vergeben werden, wenn die Kontrollgruppe aus einer vergleichbaren Population wie diese stammt [129].

Im Unterpunkt 1.4 kann eine Studie einen Stern erhalten, wenn die Kontrollgruppe keinen Krankheitsverlauf aufweist bzw. gesund ist [129].

Kategorie: „Vergleichbarkeit“

Die Kategorie „Vergleichbarkeit“ (Comparability) befasst sich mit der Frage, ob eine Vergleichbarkeit zwischen den Fällen und der Kontrollgruppe gegeben ist. Die Bewertung nach der Newcastle-Ottawa-Skala vergibt hier ein Maximum an zwei Sternen, denn ein Verzerrungspotential bei Fall-Kontroll-Studien ist insbesondere abhängig von der Strukturgleichheit der beiden zu vergleichenden Gruppen. Ist eine Vergleichbarkeit vorhanden, was bedeutet, dass die Fall- und Kontrollgruppe bereits bei der Auswahl ziemlich genau aufeinander abgestimmt wurden (Matching), oder wurden in der Datenanalyse wichtige Störfaktoren kontrolliert (z.B. Alter, Hauttyp, Häufigkeit der Sonnencremeanwendung), so konnten beide Sterne vergeben werden [129].

Kategorie: „Expositionserfassung“

Die Kategorie „Expositionserfassung“ (Exposure) beinhaltet drei Unterpunkte. Der erste Unterpunkt erfragt die valide Erfassung der Exposition (3.1). Die Studie erhielt einen Stern, wenn angegeben wurde, dass eine valide Erfassung der Exposition z.B. mittels Patientenakte erfolgte. Darüber hinaus wird auch die identische Erfassung der Fälle und der Kontrollen erfragt (3.2). Erhielten sowohl die Fälle als auch die Kontrollgruppe eine identische standardisierte diagnostische Methode, erzielte die Studie hierfür ebenfalls einen Stern. Zuletzt stellte sich die Frage nach der Validität der Non-Response-Rate (3.3). Die „Non-Response-Rate“ spielte inhaltlich in der aktuellen Auswertung keine Rolle, somit bekamen beim Unterpunkt (3.3) alle Studien einen Stern [129].

Unter Berücksichtigung aller Unterpunkte in allen drei Kategorien „Selektion der Studienteilnehmer“ (Selection), „Vergleichbarkeit“ (Comparability), „Expositionserfassung“ (Exposure) konnte eine Fall- Kontroll-Studie maximal neun Sterne erhalten [129].

Kohortenstudien

Die Qualitätsbeurteilung von Kohortenstudien gemäß der Newcastle-Ottawa-Skala unterteilt sich ebenfalls in drei Kategorien mit Unterpunkten [129].

Kategorie: „Selektion der Studienteilnehmer“

In der Kategorie „Selektion der Studienteilnehmer“ (Selection) wurde bei dem Unterpunkt (1.1) beurteilt, ob die ausgewählte Kohorte repräsentativ für die zu untersuchende Intervention/Exposition ist. Die Studie erhielt einen Stern, wenn angegeben wurde, dass die Kohorte repräsentativ ist. Der Unterpunkt (1.2) beinhaltet die Repräsentativität der nicht-exponierten Kohorte und die Frage, ob diese adäquat ausgewählt wurde. Wurde die nicht-exponierte Kohorte aus einer vergleichbaren Grundgesamtheit wie die exponierte Kohorte rekrutiert, erhielt die Studie hierfür ebenfalls einen Stern. Unter den Unterpunkt (1.3) fiel die valide Erfassung der Exposition. Stammte die Erfassung z.B. aus einer Patientenakte oder wurde durch ein strukturiertes Interview erfasst, wurde ein Stern vergeben. Der Unterpunkt (1.4) beinhaltet die Wahrscheinlichkeit, dass der gemessene Endpunkt nicht zu Studienbeginn vorhanden war. Hierbei erhielt die Studie einen Stern, wenn beschrieben wurde, dass mittels diagnostischer Maßnahmen bestätigt wurde, dass der gemessene Endpunkt zu Studienbeginn mit einer hohen Wahrscheinlichkeit nicht vorhanden war [129].

Kategorie: „Vergleichbarkeit“

Die Kategorie „Vergleichbarkeit“ (Comparability) befasst sich mit der Frage, ob eine Vergleichbarkeit zwischen den Fällen und der Kontrollgruppe gegeben ist. Die Bewertung nach der Newcastle-Ottawa-Skala vergibt hier ein Maximum an zwei Sternen, denn ein Verzerrungspotential bei Kohortenstudien ist insbesondere abhängig von der Strukturgleichheit der beiden zu vergleichenden Gruppen. Ist eine Vergleichbarkeit vorhanden, was bedeutet, dass die Fall- und Kontrollgruppe bereits bei der Auswahl ziemlich genau aufeinander abgestimmt wurden (Matching), oder wurden in der Datenanalyse wichtige Störfaktoren kontrolliert (z.B. Alter, Hauttyp, Häufigkeit der Sonnencremeanwendung), so konnten beide Sterne vergeben werden [129].

Kategorie: „Endpunkterfassung“

In der Kategorie „Endpunkterfassung“ (Outcome) wurde im Unterpunkt (3.1) die valide Erfassung der Endpunkte bewertet. Wurde die Erhebung z.B. mittels Patientenakten durchgeführt, erhielt die Studie einen Stern. Die Studie erhielt bei dem Unterpunkt (3.2) ebenfalls einen Stern, wenn in der Beobachtungszeit der Endpunkt aufgetreten ist. Der Unterpunkt (3.3) befasst sich mit der adäquaten Berücksichtigung fehlender Daten. Hierbei bekam jede Studie einen Stern, da keine Studie ein Problem mit fehlenden Daten aufwies [129].

Mit Berücksichtigung aller Unterpunkte in allen drei Kategorien „Selektion der Studienteilnehmer“ (Selection), „Vergleichbarkeit“ (Comparability), „Endpunkterfassung“ (Outcome) konnte eine Kohortenstudie maximal neun Sterne erhalten [129].

Ergebnisse

1.20 Literaturrecherche und Auswahl der Studien

Die Literaturrecherche hatte das Ziel, Studien zu extrahieren, die sich mit der Fragestellung der Dissertation befassen. Das Ergebnis der Recherche wurde anhand eines Flussdiagramms zusammengefasst. Das Flussdiagramm veranschaulicht, dass sich beim Einsatz der verschiedenen Bausteine „vitamin D“, „25-hydroxyvitamin D“, „calciferol“, „sun protection“, „sunscreen“ und „sun cream“ und deren Zusammensetzung ein Ergebnis aus der Summe von 363 Studien ergab.

Die Mehrheit der Studien war in englischer Sprache verfasst, wobei vereinzelt auch Spanisch und Portugiesisch vorkamen, die aufgrund vorhandener Spanischkenntnisse gut verständlich waren.

Nach der Vorauswahl wurden in mehreren Schritten verschiedene Studien ausgeschlossen. Zunächst wurden „Reviews“ ausgeschlossen, dann folgte der Ausschluss von 155 Studien, in denen der Abstract nicht als zielführend für die Fragestellung erschien. Von den verbliebenen 92 Studien wurde der Volltext gelesen und auf Relevanz beurteilt. 39 Studien konnten nach Lesen des Volltextes ausgeschlossen werden. Bei den verbliebenen 53 Studien musste aufgrund von Unklarheiten innerhalb der Studien, z.B. ob die zweite Gruppe auch Sonnencreme anwendete oder ob der Vitamin D-Status überhaupt bestimmt wurde, intensive Recherchen durchgeführt werden und Kontakt zum Autor oder zur Autorin hergestellt werden. Weitere 39 Studien mussten daraufhin ausgeschlossen werden.

Der Ausschluss war damit verbunden, dass trotz intensiver Recherche und konsequentem Nachfragen bei den Autoren:innen nicht möglich war, die für einen Einschluss in die Metaanalyse notwendigen Datensätze zu erhalten. Die Begründung für den Ausschluss basierte bei zwei Studien aus Australien darauf, dass die Autoren:innen berentet waren oder den Arbeitsplatz gewechselt hatten und somit keine Möglichkeit bestand, an die für die Metaanalyse relevanten Daten zu gelangen. Eine Studie aus Kanada und eine weitere aus Dänemark konnten nicht miteingebracht werden, weil sich die Daten in einem älteren Computerprogramm befanden, das nicht mehr zum Einsatz kam. Zwei weitere Studien aus Dänemark sowie eine aus den USA mussten ebenfalls exkludiert werden, da die Daten sich nicht auffindbar in einem Archiv befanden. Eine Studie aus Polen wurde mit der Begründung ausgeschlossen, dass

die Kontrollgruppe aus bestimmten Gründen nicht zum Ort der Fallgruppe reisen konnte. Darüber hinaus gab es Studien, die mangels Compliance der Probanden:innen keine vollständige Vitamin D-Bestimmung bei der Gruppe mit den Sonnencreme-Probanden:innen erheben konnten. Eine Studie aus Belgien und eine weitere aus Brasilien konnten auch nicht eingeschlossen werden, da alle Probanden:innen in der Studie Sonnencreme angewendet hatten. Bei einem Großteil der ausgeschlossenen Studien basierten die Ursachen darauf, dass verschickte E-Mails an Autoren:innen in China, Indien, Thailand, Tunesien und England unbeantwortet blieben. Zu der Fragestellung konnte zu dem Zeitpunkt der Recherche keine Metaanalyse gefunden werden.

Die letztendlich auserwählten 14 Studien wurden vollständig in die metaanalytische Auswertung miteinbezogen. Vier der 14 Studien stammen aus dem Studiendesign Querschnittstudien, drei sind Fall-Kontroll-Studien, und bei weiteren drei Studien handelt es sich um Kohortenstudien. Eine Studie war vom Studiendesign her eine randomisierte kontrollierte Studie, und bei den restlichen drei Studien war der Studientyp nicht angegeben. Alles in allem betrug die Summe aller Probanden:innen in allen 14 Studien 1.989.

Von den 14 Studien war der Zugang zu den für die Fragestellung relevanten Daten bei acht Studien allein durch Kontaktaufnahme über E-Mail mit dem in der Studie angegebenen Korrespondenten möglich. Die Daten, wie viele Probanden:innen Sonnencreme nutzten und wie viele auf Sonnencreme verzichteten, wurden erfragt. Zusätzlich wurden auch die Daten über die Probanden:innen in den beiden Gruppen (Sonnencreme-Nutzer:innen vs. keine Sonnencreme-Nutzer:innen) hinsichtlich des 25(OH)D₃ Spiegels erfragt. Betroffen waren folgende Studien: Macdonald 2011, Hattapornsawan 2012, Knight 2017, Ojeda 2019, McVey 2019, Akhtar 2019, Fayet-Moore 2019 und Vornicescu 2020.

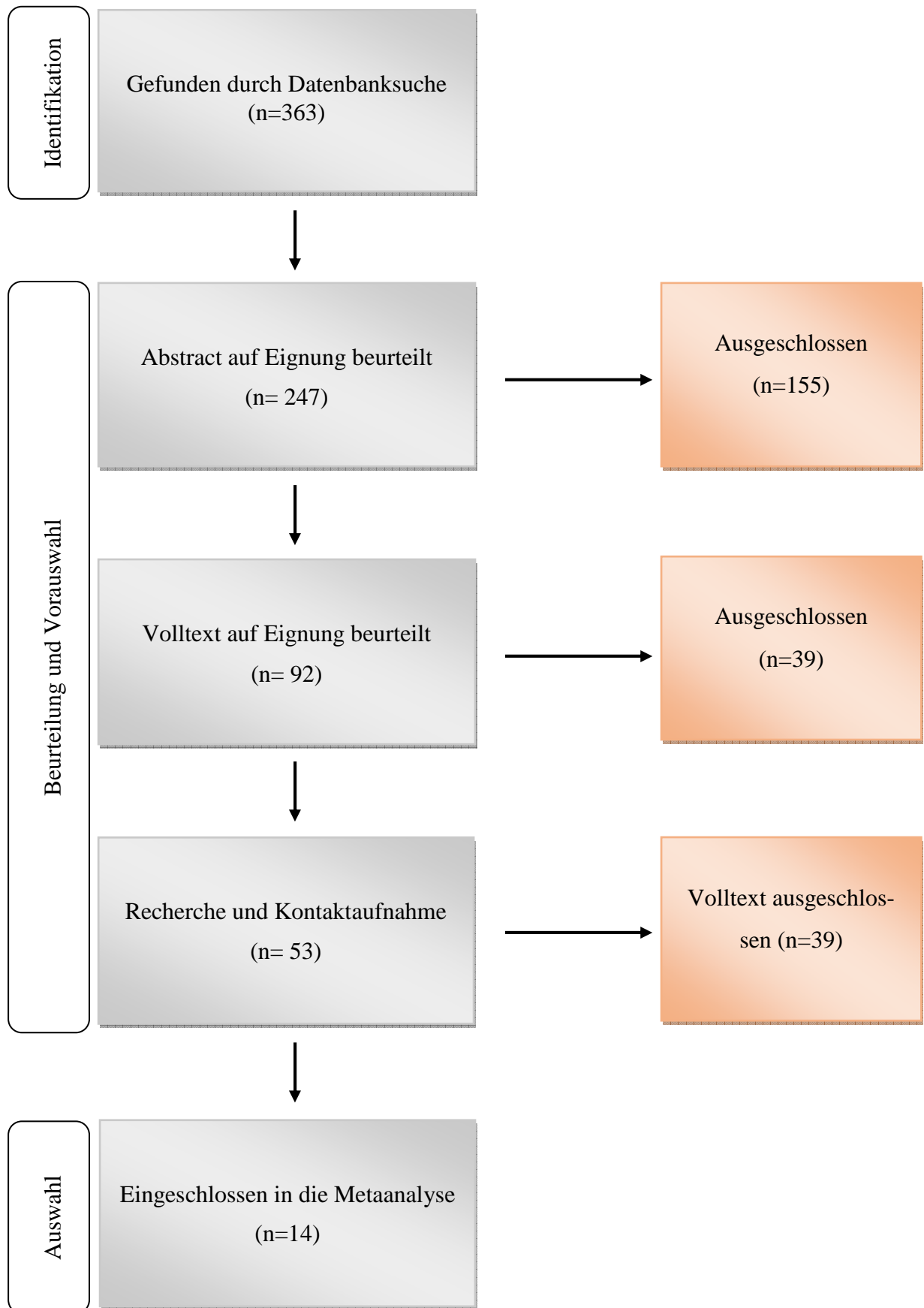


Abbildung 10: Flussdiagramm (Quelle: www.prisma-statement.org)

1.21 Studiencharakteristika

Im nächsten Schritt werden die selektierten Studien kurz zusammengefasst.

1. Matsuoka, 1988 [67]: Bei dieser Studie handelt es sich um eine Fall-Kontroll-Studie. Die Studie wurde im Jahr 1988 im Zeitraum eines Jahres durchgeführt und fand in Philadelphia/USA statt. Insgesamt nahmen 40 Probanden:innen, allesamt Kaukasi-er, an der Studie teil. 20 Probanden:innen, die ein Melanom in der Anamnese hatten, formten die Fallgruppe. Die Kontrollgruppe bestand aus gesunden Probanden:innen gleichen Alters und Geschlechts, die aus dem gleichen Haushalt oder aus der Nachbarschaft rekrutiert wurden, und die die gleiche Sonnenexposition hatten. Untersucht wurde der Vitamin D (25(OH)D₃)-Spiegel in den Sommermonaten sowohl bei der Fallgruppe, die Sonnencreme kontinuierlich auf sonnenexponierte Körperareale anwendete, als auch bei der Kontrollgruppe ohne Sonnencremenutzung. Das Ergebnis der Studie zeigte, dass 15 der 20 Probanden:innen in der Fallgruppe einen 25(OH)D₃-D-Mangel von <20ng/ml bzw. <50nmol/L zeigten, wohingegen nur ein Proband:in der Kontrollgruppe einen 25(OH)D₃-Mangel nachwies.

Die Autoren:innen dieser Studie folgerten, dass langfristige Anwendung von Sonnencreme zu niedrigen 25(OH)D₃-Werten bzw. zu einem 25(OH)D₃-Mangel (<20ng/ml) führt ($p < 0,001$).

2. Marks, 1995 [65]: Diese Studie war eine RCT, die in der Nähe von Melbourne, Australien im Zeitraum von sieben Monaten (Frühling und Sommer) durchgeführt wurde. Von 153 eingeschlossenen Probanden:innen beendeten 113 Probanden:innen die Studie, wobei 58 der Probanden:innen über die Sommermonate Sonnencreme mit dem SPF 17 erhielt und 55 der Probanden:innen ein Placebo bekamen. Die Probanden:innen wurden gebeten, mindestens einmal täglich Sonnencreme anzuwenden und die Anwendung zu wiederholen, sollte sich diese beispielsweise durch Schwitzen oder Baden lösen. Die Sonnencreme bzw. das Placebo sollte in den Bereichen Kopf, Nacken, Unterarme und auf den Handrücken beider Hände aufgetragen werden. Blutentnahmen fanden sowohl vor Beginn der Studie als auch nach Beendigung der Studie statt, um den 25(OH)D₃-Status zu untersuchen. Von elf Probanden:innen, die bereits vor der Studie 25(OH)D₃-Werte <20ng/ml bzw. 50 nmol/L aufwiesen, zeigten am Ende der Studie 2 mit der Anwendung von Sonnencreme und 6 mit der Anwendung von

Placebo weiterhin einen 25(OH)D₃-Mangel auf.

Marks et al. kamen zu dem Schluss, dass anhand dieser longitudinalen Studie gezeigt wurde, dass der 25(OH)D₃-Status über die Studiendauer sowohl bei den Probanden:innen stieg, die Sonnencreme anwendeten, als auch bei den Probanden:innen, die ein Placebo nutzten (p=0,558).

3. Querings, 2006 [78]: Eine Fall-Kontroll-Studie über den Zeitraum von Herbst und Winter in Homburg/Saar. Die Studie untersuchte den 25(OH)D₃-Status bei 62 Probanden:innen, davon 31 Nierentransplantierte und 31 gesunde Probanden:innen ähnlichen Alters und gleichen Geschlechts. Die 31 Nierentransplantierten bekamen die Anweisung, konsequent Sonnencreme anzuwenden, wohingegen die Kontrollgruppe keine Sonnencreme anwendete. Die Blutentnahme zur Bestimmung des 25(OH)D₃-Status erfolgte am Ende des Winters.

Das Ergebnis der Studie zeigt, dass 25 von den 31 Nierentransplantierten – das bedeutet, die Fallgruppe wies einen 25(OH)D₃-Mangel von <20ng/mL bzw. <50nmol/L auf. In der Kontrollgruppe hatten 14 der 31 Probanden:innen einen 25(OH)D₃-Mangel von <20ng/mL bzw. <50nmol/L. Die 25(OH)D₃-Serumwerte der Fallgruppe waren somit nicht signifikant niedriger in der Gruppe der Nierentransplantierten und somit der Sonnencreme-Anwender:innen als in der Kontrollgruppe (P = 0,056).

4. Macdonald, 2011 [63]: Diese Kohortenstudie fand über einen Zeitraum von 15 Monaten in Aberdeen/Schottland statt. Eingeschlossen wurden postmenopausale Frauen im Alter von 60-65, von denen 338 die Studie beendeten. Die Studie hatte verschiedene Fragestellungen: Untersucht wurde zum einen der 25(OH)D₃-Status in Relation mit der Veränderung der Hautfarbe im Winter und Sommer und deren Auswirkung auf den 25(OH)D₃-Status. Zum anderen wurde die Relation des 25(OH)D₃-Status und der Anwendung von UVB-Filter-enthaltendem Make-up untersucht. Des Weiteren wurde auch die Wirkung des Auftragens von Sonnencreme (SPF von 2-60) auf den 25(OH)D₃-Spiegel überprüft. Der Einsatz von Sonnencreme wurde erfragt. Die Blutentnahme und Bestimmung des 25(OH)D₃-Status erfolgte zu mehreren Zeitpunkten während der 15 Monate. Die Blutwerte, die im Sommer entnommen wurden, zeigten einen 25(OH)D₃-Mangel von <20ng/mL bzw. 50nmol/L bei 50 von 174 Frauen mit

Sonnencreme-Anwendung auf, wohingegen 87 von 164 aus der Gruppe ohne Sonnencreme einen 25(OH)D₃-Mangel von <20ng/mL bzw. 50nmol/L aufwiesen.

Aus der Studie war zu schließen, dass der Einsatz von Sonnencreme mit einem höheren 25(OH)D₃-Status assoziiert werden kann ($p < 0,001$).

5. Al-Mutairi, 2012 [3]: Diese Fall-Kontroll-Studie wurde in Kuwait-Stadt/ Kuwait über einen Zeitraum von sieben Monaten (Frühjahr und Sommer) durchgeführt. Die Anzahl der Probanden:innen betrug 300, wobei 150 die Fallgruppe formten und 150 die Kontrollgruppe bildeten. Ziel der Studie war die Ermittlung der Korrelation des 25(OH)D₃-Status hinsichtlich des Einsatzes von Sonnencreme. Ausgewählt wurden Probanden:innen ab 18 Jahren, die in einem Fragebogen ankreuzten, über die letzten zwei Jahre kontinuierlich Sonnencreme aufzutragen und viel in der Sonne zu sein, und Probanden:innen gleichen Alters, Geschlechts und Hauttyps, die ankreuzten, noch nie zuvor Sonnencreme angewendet zu haben. Eingeschlossen in die Studie wurden Probanden:innen unterschiedlicher Hauttypen, hauptsächlich vertreten waren Fitzpatrick-Hauttypen III-V. Die Autoren:innen erwarteten aufgrund des Hauttyps, des Kleidungsstils, der in muslimischen Ländern ausgeprägt ist und aufgrund des Einsatzes von Sonnencreme niedrige 25(OH)D₃-Werte bzw. einen 25(OH)D₃-Mangel. Als Querschnittsvergleich erfolgte die Blutentnahme bereits zu Beginn der Studie zur Bestimmung des 25(OH)D₃-Status. Das Ergebnis zeigte, dass in der Fallgruppe von 150 Probanden:innen 82 Probanden:innen einen 25(OH)D₃-Mangel von <20ng/ml bzw. 50nmol/L aufwiesen. In der Kontrollgruppe waren es 91 von 150 Probanden:innen.

Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass der 25(OH)D₃-Mangel ein generelles Problem in Kuwait ist, unabhängig von der Nutzung von Sonnencreme. Selbst Sonnencreme mit hohem SPF (15-50) beeinflusst den 25(OH)D₃-Status nicht entscheidend. Sowohl die Fallgruppe als auch die Kontrollgruppe zeigten einen 25(OH)D₃-Mangel. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,35$).

6. Hattapornsawan, 2012 [41]: Eine Querschnittstudie aus Bangkok/Thailand, die mehrere Zusammenhänge gleichzeitig untersuchte. Untersucht wurden der Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D₃-Status und der Anwendung von Sonnencreme. Eingeschlos-

sen in die Studie wurden insgesamt 217 Krankenpfleger:innen. Nach Befragung über den Einsatz von Sonnencreme wurden zwei Gruppen gebildet, und es erfolgte eine einmalige Blutentnahme. Von 217 Probanden:innen nutzten 187 Sonnencreme unterschiedlicher SPF-Stärke (SPF > 50, SPF 30-50, SPF 15-30) und von den 187 zeigten 96 Probanden:innen einen 25(OH)D₃-Mangel von <20ng/ml bzw. 50nmol/L. 30 der 217 Probanden:innen setzten keine Sonnencreme ein. Von den 30 Probanden:innen haben zwölf einen 25(OH)D₃-Mangel von <20ng/ml bzw. 50nmol/l.

Die Schlussfolgerung für die Autoren:innen war, dass die Risikofaktoren Kleidung und Nahrungsmittel keine Auswirkungen auf den 25(OH)D₃-Mangel haben. Bezüglich der Sonnencreme-Anwendung und der Entwicklung eines 25(OH)D₃- Mangels bestand eine statistisch nicht signifikante Korrelation (p= 0,34).

7. Knight, 2017 [56]: Eine Studie aus Ontario/Kanada, deren Studiendesign nicht angegeben wurde. Bei dieser Studie, die einen Zeitraum von vier Jahren umfasst, wurde der Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D₃-Status und den damit zusammenhängenden Faktoren beobachtet. Insgesamt nahmen 309 Probanden:innen unterschiedlicher Ethnien an der Studie teil. Mehr als die Hälfte der Probanden:innen war nicht kaukasisch, sondern asiatischer, südasiatischer (indisch) und afrikanischer Herkunft. Der Fokus der Studie wurde nicht auf die Nutzung von Sonnencreme gelegt, sondern auf das Tragen von Sonnenhüten, den Konsum von Milch und Alkohol sowie der Sonnenexposition in Höhenlagen. Mittels Befragung wurde zu Beginn der Studie die regelmäßige Nutzung von Sonnencreme erfragt und daraufhin Blut entnommen.

Im Ergebnis der Studie konnte festgestellt werden, dass von den 309 Probanden:innen 152 regelmäßig Sonnencreme nutzten. Von den 152 zeigten 50 Probanden:innen einen 25(OH)D₃-Mangel von <20ng/ml bzw. 50nmol/l. Von den 157 Probanden:innen, die keine Sonnencreme nutzten, hatten 57 Probanden:innen einen 25(OH)D₃-Mangel von <20ng/ml bzw. 50nmol/l (p= 0,61). Es bestand kein signifikanter Unterschied.

8. Cunha, 2018 [18]: Eine Kohortenstudie aus Lissabon/Portugal, die im Zeitraum von vier Monaten (Januar bis April) stattfand. Die Probanden:innen dieser Kohortenstudie hatten alle ein Melanom in der Anamnese. 86 Probanden:innen nahmen an dieser Studie teil. Die Fragestellung der Studie beschäftigte sich mit dem 25(OH)D₃-Status bei Patienten:innen mit einem bereits zuvor diagnostizierten Melanom. Diese Gruppe von

Patienten:innen hat ein gewisses Risiko, einen 25(OH)D₃-Mangel zu entwickeln, Sonnenexposition zu meiden und Sonnencreme mit einem hohen SPF > 50 anzuwenden. In dieser Studie wurde die Relation des 25(OH)D₃-Status zur Sonnenexposition und der Anwendung von Sonnencreme, insbesondere mit dem SPF von >50, untersucht. Ausgeschlossen wurden Patienten:innen, die Vitamin D-Präparate eingenommen haben. Die Studie unterteilte die Probanden:innen in zwei Gruppen: In diejenigen, die eine reguläre Nutzung von Sonnencreme mit dem SPF > 50 angaben und die Proband:innen, die angaben, Sonnencreme sehr selten zu nutzen. Eine Blutentnahme erfolgte im Laufe der Studie. 54 der 86 Probanden:innen nutzten regelmäßig Sonnencreme. Von den 54 Probanden:innen zeigten 46 einen 25(OH)D₃-Mangel von <20ng/ml bzw. 50nmol/l. In der Gruppe der Probanden:innen mit einer seltenen Sonnencreme-Anwendung wiesen 16 Probanden:innen einen 25(OH)D₃-Mangel von <20ng/ml bzw. 50nmol/l auf.

Die Autoren:innen haben aus dem Ergebnis geschlossen, dass der 25(OH)D₃-Status bei den Patienten:innen signifikant niedriger war, die Sonnenexposition mieden (P=0,006) sowie denjenigen, die regelmäßig Sonnencreme mit hohem SPF anwendeten (P= 0,029). Patienten:innen, die auf Sonnencreme verzichteten und sich häufiger der UVB-Exposition stellten, wiesen einen höheren 25(OH)D₃-Status auf.

9. Van Deventer, 2018 [107]: Eine Querschnittstudie aus Kapstadt/Südafrika, die im Zeitraum von Januar bis August durchgeführt wurde. Die Studie untersuchte den Sachverhalt zwischen der strengen Empfehlung zum konsequenten Auftragen von Sonnencreme bei Patienten:innen mit Plattenepithel- oder Basalzellkarzinomen und einen 25(OH)D₃-Mangel. Die These besagt, dass regelmäßige Nutzung von Sonnencreme zu einem niedrigeren Vitamin D-Status führt.

109 Patienten:innen, überwiegend Fitzpatrick-Hauttyp I und II mit der Diagnose eines Plattenepithel- oder Basalzellkarzinoms wurden in die Studie eingeschlossen. Von den 109 haben 63 Patienten:innen noch nie Sonnencreme aufgetragen, wohingegen die verbliebenen 46 Patienten:innen regelmäßig Sonnencreme einsetzten. Eine einmalige Blutentnahme erfolgte im Laufe der Studie. Von den 46 Patienten:innen mit Sonnencreme-Nutzung wiesen 22 einen 25(OH)D₃-Mangel von <20ng/ml bzw. 50nmol/l auf. In der Gruppe der 63 Patienten:innen ohne Sonnencreme-Nutzung zeigten 16 Patienten:innen einen 25(OH)D₃-Mangel von <20ng/ml bzw. 50nmol/l.

Van Deventer et al. kamen zur Schlussfolgerung, dass hinsichtlich des 25(OH)D₃- Mangels kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen (Sonnencreme-Nutzer:innen vs. Nicht-Nutzer:innen) besteht (p=0,911).

10. Ojeda, 2019 [75]: Eine Querschnittstudie aus Santiago/Chile, die im Zeitraum von September bis Dezember (Frühjahr südlich des Äquators) stattfand. Die Ausgangsfrage der Studie war, ob Anästhesisten und Anästhesistinnen, die sich den ganzen Tag im Operationsbereich befinden, als Risikogruppe zählen, die einen 25(OH)D₃-Mangel entwickeln kann. Für die Studie erklärten sich insgesamt 85 Ärzte:innen, darunter auch Anästhesisten:innen, zur Teilnahme bereit. Vorab wurde die Zeit in der Sonne bzw. die Sonnenexposition täglich erfragt, sowie die Nutzung von Sonnencreme. Auch der Hauttyp und die 25(OH)D₃-Einnahme flossen in die Bewertung der Studie ein. Eine Blutentnahme erfolgte im Laufe der Studie. Von den 85 Probanden:innen gaben 30 an, keine Sonnencreme anzuwenden, wohingegen 55 Ärzte:innen eine regelmäßige Nutzung von Sonnencreme dokumentierten. Von den 55 Ärzte:innen, die Sonnencreme anwendeten, wiesen zwölf einen Vitamin D-Mangel von <20ng/ml bzw. 50nmol/l auf.

In der Gruppe mit den Probanden:innen ohne Sonnencreme-Nutzung zeigten elf Probanden:innen einen 25(OH)D₃-Mangel von <20ng/ml bzw. 50nmol/l.

Die Autoren:innen kamen zum Ergebnis, dass keine Korrelation zwischen der Nutzung von Sonnencreme und 25(OH)D₃-Mangel bestand (p=0,225).

11. McVey, 2019 [69]: Eine Kohortenstudie aus Dublin/Irland, die im Zeitraum zwischen 2014 und 2016 stattfand. Die Studie beschäftigte sich mit entscheidenden Faktoren, die Einfluss auf den 25(OH)D₃-Status bei einer Gruppe fünfjähriger Kinder kaukasischen Ursprungs nahmen. Von den ursprünglich 403 Probanden:innen waren letztendlich nur 73 bereit, eine Blutentnahme im Laufe der Studie durchzuführen. Im Mittelpunkt der Studien standen die Korrelation zwischen dem 25(OH)D₃-Status und die Nutzung von Sonnencreme sowie dem Verzehr von Vitamin D-haltigen Nahrungsmitteln. Anhand eines Fragebogens wurden die Nutzung von Sonnencreme sowie die weiteren Aspekte erfragt. Die Mütter der Kinder wurden darum gebeten, darauf zu achten, dass ihre Kinder an sonnigen Tagen mindestens eine halbe Stunde draußen im Freien

verbringen und sie dabei die Nutzung von Sonnencreme dokumentieren. Zusätzlich dokumentierten die Mütter die Anzahl der sonnigen Tage und somit die Anzahl der Tage, die ihre Kinder in der Sonne verbracht haben. Insgesamt wurde festgehalten, dass an sonnigen Tagen 70 Prozent der Kohorte einen kontinuierlichen Aufenthalt von mindestens einer halben Stunde außerhalb hatten. 44 der 73 Probanden:innen gaben an, regelmäßig Sonnencreme aufzutragen. Von den 44 Probanden:innen hatten in dieser Gruppe 15 einen 25(OH)D₃-Mangel von <20ng/ml bzw. 50nmol/l. Die Gruppe, die keine Sonnencreme aufgetragen hatte, bestand aus 29 Probanden:innen, wobei davon 16 Probanden:innen einen 25(OH)D₃-Mangel von <20ng/ml bzw. 50nmol/l zeigten.

M.K. McVey et al. kamen zum Entschluss, dass keine Verbindung zwischen dem Auftragen von Sonnencreme und einem 25(OH)D₃-Mangel bestand ($p=0,123$). Es wird vermutet, dass eine Assoziation mit einem höheren 25(OH)D₃-Status besteht, die vermutlich damit zusammenhängt, dass die Kinder einwilligten, Sonnencreme zu nehmen, um sich längere Zeit draußen aufhalten zu dürfen.

12. Akhtar, 2019 [2]: Eine Querschnittstudie aus New Delhi/Indien, die über einen Zeitraum von zwei Jahren (2010- 2012) stattfand. Die Studie fokussierte sich auf die Assoziation zwischen einem 25(OH)D₃-Mangel und dem Entstehen der koronaren Herzkrankheit (KHK). Hierbei wurden zwei Gruppen gebildet. 200 Probanden:innen, gemischt aus Probanden:innen mit KHK und gesunden Proband:innen, nahmen teil. Zu den Angaben der Probanden:innen gehörte die Dauer des täglichen durchschnittlichen Aufenthalts in der Sonne und die Nutzung bzw. Nichtnutzung von Sonnencreme. Eine Blutentnahme zur Ermittlung des 25(OH)D₃-Status fand im Laufe der Studie statt. Die Mehrheit der Probanden:innen, nämlich 179 von 200 gab an, keine Sonnencreme zu nutzen. Von den 179 Nichtnutzern:innen zeigten 144 einen 25(OH)D₃-Mangel von <20ng/ml bzw. 50nmol/l. In der Gruppe der Sonnencreme-Nutzer:innen, bestehend aus 21 Probanden:innen, war bei 19 Probanden:innen ein 25(OH)D₃-Mangel von <20ng/ml bzw. 50nmol/l sichtbar ($p=0,421$).

13. Fayet-Moore, 2019 [28]: An dieser Studie, bei der kein Studiendesign angegeben war, haben 100 Probanden:innen unterschiedlicher Fitzpatrick-Hauttypen teilgenommen. Die Studie wurde in Sydney/Australien über einen Zeitraum von sechs Monaten

durchgeführt. Die Zielsetzung der Studie war, gesunde Büroangestellte auf den 25(OH)D₃-Status hin zu untersuchen. Hierbei wurde das Auftragen von Sonnencreme beachtet, sowie weitere für den 25(OH)D₃-Haushalt relevante Faktoren. Die Nutzung von Sonnencreme sowie die Aufenthaltsdauer in der Sonne wurden in einem Fragebogen ermittelt. Der 25(OH)D₃-Status wurde am Ende des Sommers festgestellt. Das Ergebnis zeigte, dass 75 von den 100 Probanden:innen normalerweise Sonnencreme aufgetragen haben. Von den 75 hatten 16 einen 25(OH)D₃-Mangel von <20ng/ml bzw. 50nmol/l. Die restlichen 25 von 100 haben keine Sonnencreme verwendet. In dieser Gruppe hatten zwölf Probanden:innen einen 25(OH)D₃-Mangel von <20ng/ml bzw. 50nmol/l.

Die Autoren:innen kamen zu dem Schluss, dass die Probanden:innen, die Sonnencreme anwendeten, signifikant höhere 25(OH)D₃-Werte aufwiesen als die Probanden:innen, die keine Sonnencreme anwendeten ($p = 0,024$). Probanden:innen, die Sonnencreme anwendeten, hielten sich auch häufiger draußen in der Sonne auf.

14. Vornicescu, 2020 [108]: Folgende Studie fand in Cluj-Napoca/Rumänien über einen Zeitraum von fünf Monaten (November-März) statt. Es handelt sich zwar um eine Fall-Kontroll-Studie, jedoch wurde hierbei keine unterschiedliche Nutzung von Sonnencreme zwischen den beiden Gruppen untersucht. Es wurden lediglich Daten zur Nutzung von Sonnencreme der Kontrollgruppe dokumentiert. In der Kontrollgruppe waren 59 Probanden:innen. Die 59 Probanden:innen wurden in zwei Gruppen unterteilt, Sonnencreme-Nutzer:innen und Nicht-Sonnencreme-Nutzer:innen. Der 25(OH)D₃-Status wurde einmalig am Ende der Studie bestimmt. Es ergab sich, dass 39 von den 59 Probanden:innen keine Sonnencreme verwendet haben. Von den 39 Probanden:innen haben 33 einen 25(OH)D₃-Mangel von <20ng/ml bzw. 50nmol/l. Die restlichen 20 Probanden:innen verwendeten Sonnencreme, davon haben 16 Probanden:innen einen 25(OH)D₃-Mangel von <20ng/ml bzw. 50nmol/l. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Sonnencreme-Nutzer:innen und Nicht-Sonnencreme-Nutzer:innen ($p=0,915$).

1.22 Gesamtberechnung aller Probanden:innen in den Primärstudien (n=14)

<u>Probanden:innen</u>		<u>Probanden:innen</u>	
<u>ohne Sonnencreme</u>		<u>mit Sonnencreme</u>	
Total	956	Total	1033
<20ng/ml	526	<20ng/ml	475
	= 55,02%		= 46,00%

Fazit: Es ist deutlich aus der Berechnung erkennbar, dass Sonnencreme-Applikation nicht zwingend zu einem Vitamin D-Mangel führt. Der prozentuale Anteil der Probanden:innen, die Sonnencreme auftragen und einen 25(OH)D₃-Mangel aufweisen, war im Vergleich zu den Probanden:innen, die keine Sonnencreme auftragen und einen 25(OH)D₃-Mangel nachweisen, signifikant geringer (p<0,001). Der Tabelle 6 ist zu entnehmen, dass es in mehreren Studien unter Sonnencreme-Nutzung zu einem Anstieg des Vitamin D-Status kam.

Der p-Wert wurde mit „Cytel Studio Version 10.0 StatXact“ berechnet.

Tabelle 6: Adäquate 25-Hydroxyvitamin D \square -Serumkonzentration bei Sonnencreme-Nutzung

Die Tabelle listet alle in der Metaanalyse eingeschlossenen Studien und zeigt in welchen Studien die Probanden:innen trotz Sonnencreme-Applikation zu einer besseren und adäquaten (\geq 20ng/ml bzw. 50nmol/l) 25-Hydroxyvitamin D \square -Serumkonzentration kamen als die Probanden:innen ohne Sonnencreme-Applikation

	Adäquate 25-Hydroxyvitamin D \square -Serumkonzentration unter der Nutzung von Sonnencreme	
	Ja	Nein
Matsuoka, 1988		X
Marks, 1995	X	
Querings, 2006		X
Macdonald, 2011	X	
Al-Mutairi, 2012		X
Hattapornsawan, 2012		X
Knight, 2017	X	
Cunha, 2018		X
Van Deventer, 2018	X	
Ojeda, 2019	X	
McVey, 2019	X	
Akhtar, 2019		X
Fayet-Moore, 2019	X	
Vornicescu, 2020	X	

1.23 Qualitätsbeurteilung der Studien

Bewertung der Qualität eingebrachter Fall-Kontroll-Studien gemäß der Newcastle-Ottawa-Skala

Tabelle 7: Qualitätsbeurteilung Fall-Kontroll-Studien

Studie	Kategorien		
	Selektion der Studienteilnehmer	Vergleichbarkeit	Expositionserfassung
Matsuoka, 1988	**		**
Querings, 2006	**		**
Al-Mutairi, 2012	*		*

Bewertung der Qualität eingebrachter Kohortenstudien gemäß der Newcastle-Ottawa-Skala

Tabelle 8: Qualitätsbeurteilung Kohortenstudien

Studie	Kategorien		
	Selektion der Studienteilnehmer	Vergleichbarkeit	Endpunkterfassung
Macdonald, 2011	*		*
Cunha, 2018		*	*
McVey, 2019	*	*	*

Von den eingebrachten Fall-Kontroll-Studien erhielten zwei die höchste Bewertung mit vier Sternen, wohingegen die dritte Fall-Kontroll-Studie zwei Sterne bekam. Bei den Kohortenstudien wurde eine Studie mit drei Sternen bewertet. Die beiden weiteren Studien wurden jeweils mit zwei Sternen ausgezeichnet. Im Durchschnitt erhielt jede Studie 2,8 Sterne, was als niedrig angesehen werden darf.

Gemäß Empfehlungen des *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* [130] resultieren aus der Beurteilung aller in dieser Metaanalyse eingeschlossenen Studien (1 RCT mit großem Konfidenzintervall, 3 Kohortenstudien und 3 Fall-Kontroll-Studien mit erheblichen Limitationen und schlechter Qualität) das Evidenzlevel „1b-“ und der Empfehlungsgrad D für die Aussage: „Die Verwendung von Sonnencreme führt zu keiner Änderung des Vitamin D-Status.“

1.24 Tabellarische Ergebnisübersicht

Tabelle 9: Charakteristika der eingebrachten Studien (n=14)

Autor:in, Jahr	Land	Anzahl der Probanden:innen		25(OH)D ₃ -Status >= 20ng/ml		25(OH)D ₃ -Mangel < 20ng/ml		p-Wert (Cytel Studio Version 10.0 StatXact)	OR [95% KI]
		Mit Sonnencreme	Ohne Sonnencreme	Mit Sonnencreme	Ohne Sonnencreme	Mit Sonnen- creme	Ohne Sonnen- creme		
Matsuoka, 1988	USA	20	20	25%	95%	75%	5%	p < 0,001	57 [5,455 – 2519,64]

Ergebnisse

Marks, 1995	Australien	4	7	50%	14,3%	50%	85,7%	p=0,558	0,167 [0,002 -5,801]
Querings, 2006	Deutschland	31	31	19,4%	45,2%	80,6%	54,8%	p=0,056	3,431[0,975- 12,955]
Macdonald, 2011	Schottland	174	164	71,3%	47%	28,7%	53%	p < 0,001	0,357 [0,222 -0,573]
Al-Mutairi, 2012	Kuwait	150	150	39%	45%	60,7%	54,7%	p =0,35	1,279[0,788 -2,078]
Hattapornsawan, 2012	Thailand	187	30	48,7%	60%	51%	40%	p=0,339	1,582[0,676 -3,811]
Knight, 2017	Kanada	152	157	67%	63,7%	32,9%	36,3%	p=0,61	0,860[0,523 -1,413]

Ergebnisse

Cunha, 2018	Portugal	54	32	14,8%	50%	85,2%	50%	P=0,001	5,750[1,859– 18,367]
Van Deventer, 2018	Südafrika	46	63	52%	49%	47,8%	50,8%	p=0,911	0,888[0,387 – 2,035]
Ojeda, 2019	Chile	55	30	78,2%	63%	21,8%	36,7%	p=0,225	0,482[0,162 –1,453]
McVey, 2019	Irland	44	29	66%	45%	34,1%	55,2%	p=0,123	0,420[0,144 –1,221]
Akhtar, 2019	Indien	21	179	9,5%	19,6%	90,5%	80,4%	p=0,421	2,309[0,515– 21,306]
Fayet-Moore, 2019	Australien	75	25	78,7%	52%	21%	48%	p=0,024	0,294[0,102 –0,863]
Vornicescu, 2020	Rumänien	20	39	20%	15,4%	80%	84,6%	p=0,915	0,727[0,148 – 4,040]

1.25 Metaanalyse

Die metaanalytische Auswertung aller eingebrachten Primärstudien (n=14) zeigte einen OR combined gesamt von 1,062 [95%-KI: 0,638–1,767] und zeigte somit, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen Sonnencreme-Anwendung und einem 25(OH)D₃-Mangel von <20ng/ml bzw. 50nmol/l besteht. Es besteht somit auch keine Gefährdung, mit dem Mangel einhergehende Komplikationen zu entwickeln. Der p-Wert aus Cochran Q zeigte mit dem Wert von < 0,0001 ($p < 0,05$) in der Metaanalyse, dass mit dem Modell der gemischten Effekte weitergerechnet werden soll. Zudem ergab die Durchführung des Egger-Tests einen p-Wert von $P = 0,257$, was aufdeckte, dass kein direkter Hinweis auf eine Publikationsverzerrung besteht. Eine Wichtigkeit kam dem Wert von I^2 in der Metaanalyse zu, denn dieser beschreibt eine vorhandene Heterogenität der Studien und betrug in der Metaanalyse 79,6 Prozent. Gemäß Weckmann et al. lässt sich die Heterogenität einer Metaanalyse in drei Stufen unterteilen, wobei ein I^2 Wert ab 75 Prozent auf eine hohe Heterogenität hinweist [111]. Das Erstellen von medizinisch relevanten Subgruppen zum Ausgleich bzw. der Erklärung der Heterogenität, zeigte eine Divergenz sowohl zwischen dem OR der metaanalytischen Auswertung (1,062) bei einem Konfidenzintervall von [95%-KI: 0,638–1,767] der Gesamtheit der Primärstudien und den einzelnen Subgruppen, als auch unter den OR-Werten der Subgruppen selbst (siehe Tabelle), die sich über den Bereich von 0,445-11,79 erstreckte.

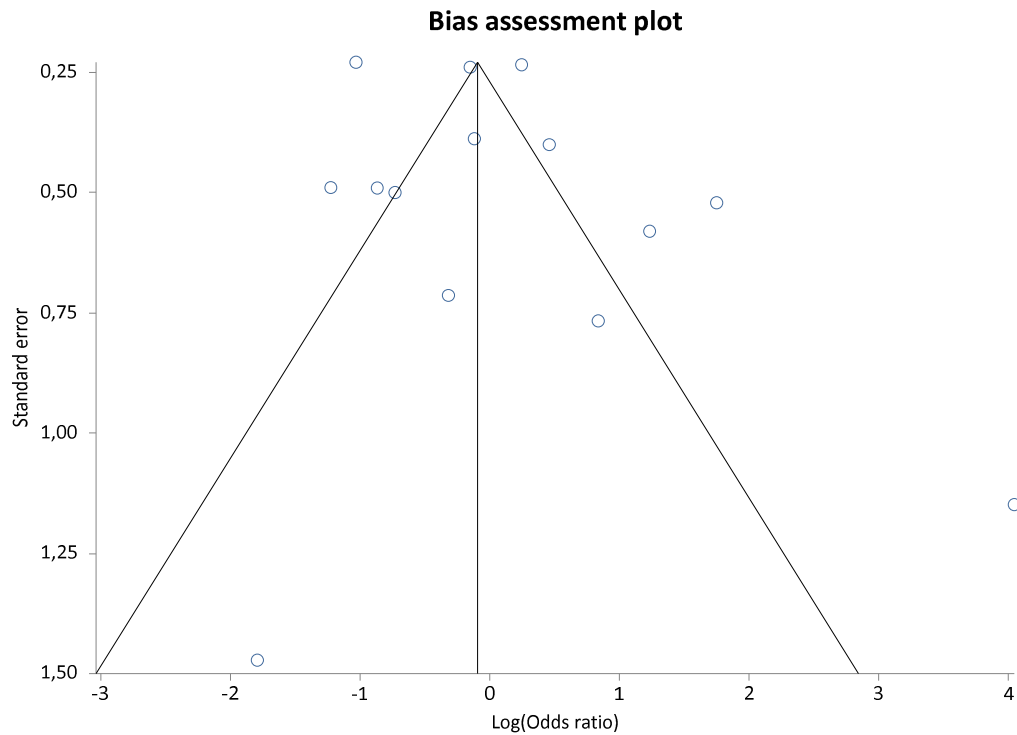


Abbildung 11: Funnel Plot über die gesamte Auswertung der Metaanalyse (n=14)

Die Asymmetrie des Funnel Plots, basierend auf 14 Studien, wurde durch den Egger Test getestet. Der p-Wert von 0,257 zeigt, dass kein direkter Hinweis auf eine Publikationsverzerrung besteht.

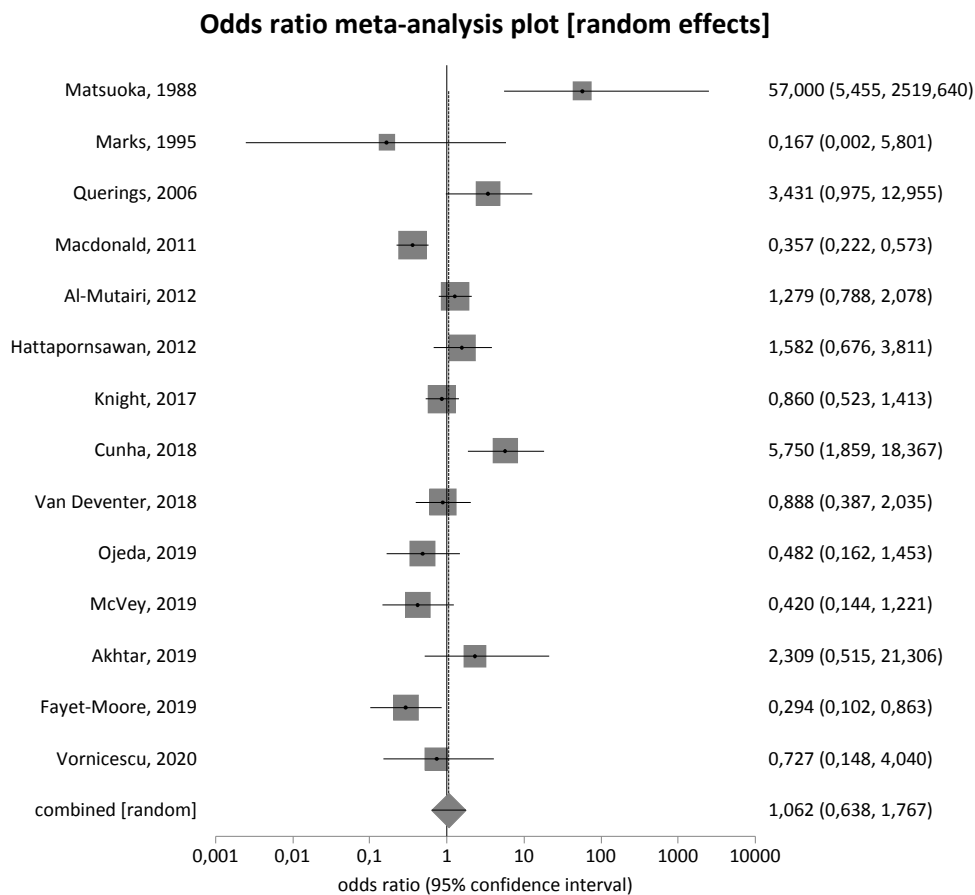


Abbildung 12: Forest Plot über die gesamte Auswertung der Metaanalyse (n=14)

Metaanalyse zur Beurteilung des Einflusses von Sonnencreme-Applikation auf den Vitamin D-Spiegel. Metaanalyse zeigt keinen statistisch signifikanten Einfluss der Sonnencreme-Applikation auf den Vitamin D-Spiegel.

Positiver Effekt auf den Vitamin D-Status bei Sonnencreme-Applikation:

Im Folgenden wurden die Studien untersucht, in denen ein positiver Effekt der Sonnencreme-Nutzung auf den Vitamin D-Status gezeigt werden konnte. Zum besseren Verständnis: Die Sonnencreme-Nutzung war mit einem gestiegenen Vitamin D-Spiegel oder weiterhin im Normbereich (20ng/ml bzw. 50nmol/L) assoziiert. Die folgenden Studien wiesen Gemeinsamkeiten auf:

- Marks, 1995 (randomisiert-kontrollierte-Studie)
- MacDonald, 2011 (Kohortenstudie)
- Ojeda, 2019 (Querschnittstudie)
- McVey, 2019 (Kohortenstudie)
- Fayet-Moore, 2019 (kein Studiendesign angegeben)
- Vornicescu, 2020 (kein Studiendesign angegeben)

Bei einem Großteil der Studien handelt es sich um neuere Studien. Zwei weitere gemeinsame Merkmale, die unter den Studien vertreten sind, ist die Auswahl einer warmen Jahreszeit, in der mehr UVB-Exposition vorhanden ist und ein kurzer Zeitrahmen von weniger als einem Jahr, in dem die Studie durchgeführt wurde. Bei den Gruppen, die zeitgleich zur Sonnencreme-Anwendung Vitamin D-Präparate zu sich genommen hatten, zeigte sich trotzdem eine statistisch signifikante Verbesserung des Vitamin D-Spiegels. Alle Studien wählten eine gesunde Studienpopulation aus, die überwiegend aus Kaukasiern besteht. In keinen der Studien wurde die Sonnencreme-Menge, die appliziert wurde, kontrolliert. Lediglich in der Studie von Marks, 1995 wurde vermerkt, dass die Probanden:innen darauf hingewiesen wurden, bestimmte Körperareale mit Sonnencreme einzucremen.

Negativer Effekt auf den Vitamin D-Status bei Sonnencreme-Applikation:

Die folgenden Studien zeigten einen negativen Effekt auf den Vitamin D-Status, dass bei Sonnencreme-Anwendung die Entstehung von Vitamin D-Mangel begünstigt wird.

- Matsuoka, 1988 (Fall-Kontroll-Studie)
- Querings, 2006 (Fall-Kontroll-Studie)
- Hattapornsawan, 2012 (Querschnittstudie)
- Cunha, 2018 (Kohortenstudie)
- Akhtar, 2019 (Querschnittsstudie)

Gemeinsamkeiten der oben genannten Studien:

Bis auf die Studie von Akhtar, 2019 schlossen alle Studien potenzielle Probanden:innen aus, die Vitamin D-Präparate einnahmen. Zudem beinhalten alle Studien außer Hattapornsawan, 2012 eine Studienpopulation mit einer Vorerkrankung. Sowohl die Fall-Kontroll-Gruppe bei der Studie von Matsuoka, 1988, als auch die Kohorte in der Studie von Cunha, 2018 hatten ein Melanom in der Anamnese. Zwar leidet die Studienpopulation von Querings, 2006 unter keiner malignen Hauterkrankung, und es war anderweitig keine bekannte Hauterkrankung in der Studie benannt worden, jedoch handelte es sich bei der Fallgruppe um eine Gruppe Nierentransplantierter. Auch bei Nierentransplantierten ist der Erhalt adäquater Vitamin D-Werte von großer Bedeutung. Zwar rückt die Sonnencreme-Anwendung dabei in den Hintergrund, jedoch besteht das Risiko, dass die Gruppe unabhängig von der Sonnencreme-Nutzung einen Vitamin D-Mangel hat. Sowohl die Studie von Querings, 2006 als auch die von Akhtar, 2019 zeigten zusammen in der Subgruppenauswertung „Vorerkrankung bekannt, aber keine Hauterkrankung“ eine statistisch signifikante Assoziation zwischen Sonnencreme-Anwendung und der Entstehung eines Vitamin D-Mangels. Weitere gemeinsame Merkmale der Studien ist die konsequente Sonnencreme-Nutzung, wobei u.a. bei Querings, 2006 die Probanden:innen auf die Wichtigkeit der Nutzung hingewiesen worden sind, sowie die Empfehlung bekamen, UVB-Expositionen zum eigenen Schutz zu meiden. Die Studienpopulation von Hattapornsawan, 2012 mied allgemein UVB-Exposition und verwendete Sonnencremes mit einem hohen SPF (> 30). Darüber hinaus zählen Matsuoka, 1988, Querings, 2006 und Hattapornsawan, 2012 zu den älteren Studien, wobei Matsuoka, 1988 und Querings, 2006 als Fall-Kontroll-Studien eine hohe Qualität aufweisen.

In keiner Studie wurde die Menge der applizierten Sonnencreme kontrolliert.

Es besteht keine Assoziation zwischen Sonnencreme-Applikation und den Vitamin D-Status:

Folgende Studien zeigten, dass der Vitamin D-Status nicht von der Sonnencreme-Nutzung beeinflusst wird:

- Al-Mutairi, 2012 (Fall-Kontroll-Studie)
- Knight, 2017 (Studiendesign nicht angegeben)
- Van Deventer, 2018 (Querschnittstudie)

Übereinstimmungen zwischen Al-Mutairi, 2012 und Knight, 2017 finden sich darin, dass beide Studien eine gemischte Studienpopulation aufweisen, in der alle unterschiedlichen Fitzpatrick-Hauttypen vertreten sind. Des Weiteren wurde bei keiner der oben genannten Studien der Fokus auf die Sonnencreme-Nutzung und den daraus resultierenden Effekt auf den Vitamin D-Status gesetzt, sondern war nur eine Nebeninformation, die in allen drei Studien ermittelt wurde. Was die Methodik anbelangt, wurde sowohl in der Studie von Al-Mutairi als auch in der Studie von Van Deventer das Verhalten der Sonnencreme-Anwendung lediglich mittels Fragebogen retrospektiv erfragt. Es erfolgte keine regelmäßige Tagebuchführung, die das Verhalten bei UVB-Exposition aufzeigte. In der Studie von Knight, 2017 wurde zwar Tagebuch geführt, jedoch geschah dies lückenhaft. Probanden:innen wurden nicht darauf hingewiesen, in welcher Ausführlichkeit die Dokumentation hinsichtlich der Sonnencreme-Nutzung erfolgen soll. Zum besseren Verständnis: Die Probanden:innen bekamen nicht die Anweisungen zu notieren, wann und in welcher Menge sie Sonnencreme aufgetragen haben, wie lange sie in der Sonne waren, oder welche Sonnencreme sie benutzten. Es blieb bei der oberflächlichen Frage, ob Sonnencreme bei den auserwählten Probanden:innen überhaupt zum Einsatz kam. Alles in allem kann davon ausgegangen werden, dass diese Studien durch zwei Zusammenhänge miteinander verbunden sind. Zum einen bestand weder eine zuverlässige und konkrete Möglichkeit die Kausalität zwischen Sonnencreme-Nutzung und der Entstehung eines Vitamin D-Mangels nachzuweisen. Zum Zweiten erfolgte zu diesem Zusammenhang keine ausreichende Verfolgung, Begleitung und Dokumentation von Ärzte:innen. Da keine der drei Studien eine randomisiert-kontrollierte-Studie ist und somit eine Zufallsteilung und Verblindung nicht stattfinden konnte, entfiel auch die Option Konfounder zu reduzieren [83]. Überdies führt das Fehlen einer Intervention bei diesen Studien dazu, dass eine zuverlässige Schätzung in Anlehnung an die Studienergebnissen nicht durchgeführt werden kann.

1.26 Subgruppenanalyse

Das Ziel der Subgruppenanalyse war, die Heterogenität besser zu verstehen. Die Odd Ratios der einzelnen Subgruppen unterschieden sich sehr stark. Tabelle 10 ermöglicht eine Gesamtübersicht aller Subgruppen mit dem statistisch errechneten Odd Ratio in aufsteigender Reihenfolge.

Tabelle 10: Gesamtübersicht aller Subgruppenauswertungen

In *rot*: Subgruppen mit einer mittleren bis hohen Heterogenität (I^2)

In *blau* Subgruppe mit niedriger bis mittlerer Heterogenität (I^2)

In *grün* Subgruppe mit Homogenität

<u>Subgruppe</u>	<u>Combined OR</u>	<u>95%-KI</u>	<u>Heterogenität (I^2)</u>
SPF niedrig (≤ 30)	0,445	[0,305 – 0,651]	56%
Keine Vorerkrankung	0,51	[0,261 – 0,995]	73,8%
Einnahme von Vitamin D-Präparaten	0,51	[0,39 – 0,67]	43,6%
Neuere Studien (ab dem Jahr 2013)	0,86	[0,48 – 1,56]	70%
Hauttyp (überwiegend oder ausschließlich kaukasisch)	0,93	[0,34 – 2,52]	82,3%
Niedrige Qualität (<4 Sterne nach NOS)	0,98	[0,34 – 2,82]	90,7%
Warme Jahreszeit (Frühling/Sommer)	0,99	[0,291– 3,335]	83,2%
Konsequente Nutzung von Sonnencreme	1,01	[0,53 – 1,94]	82,5%
Studiendauer kurz (< 1 Jahr)	1,072	[0,512 – 2,243]	77,1%

Ergebnisse

Studiendauer lang (> 1 Jahr)	1,09	[0,42 – 2,82]	85,4%
Ältere Studien (bis zum Jahr 2012)	1,53	[0,57 – 4,1]	87,6%
SPF hoch (> 30)	1,73	[0,86 – 3,45]	63,1%
Keine Einnahme von Vitamin D-Präparaten	2,82	[0,928 – 8,587]	75,8%
Vorerkrankung be- kannt, aber keine Hautkrankheit	2,91	[1,15 – 7,33]	0%
Kalte Jahreszeit (Herbst/Winter)	2,95	[1,53 – 5,69]	64%
Interventionsstudie und Beobachtungsstu- die	3,31	[0,011 – 1007,368]	89,8%
Vorerkrankung (u.a. Melanom, Basaliom)	5,22	[0,71 – 38,23]	88,3%
Hohe Qualität (4-6 Sterne nach NOS)	11,79	[0,74 – 187,12]	79,5%

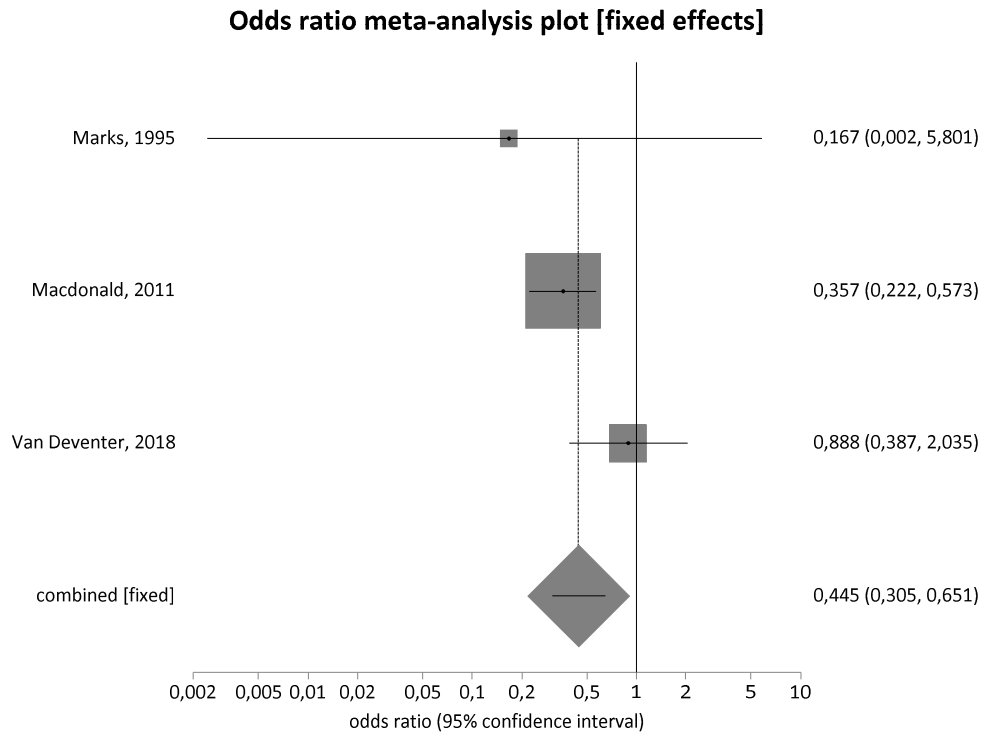


Abbildung 13: Forest Plot der Subgruppe „SPF niedrig“. Der Forest Plot, basierend auf den Studien der Subgruppe, zeigt einen OR combined von 0,445 [95%-KI: 0,305 – 0,651] im Modell mit fixem Effekt. Das bedeutet, dass hier eine statistisch signifikante Assoziation zwischen Sonnencreme-Applikation und der Erhöhung des Vitamin D-Spiegels vorliegt.

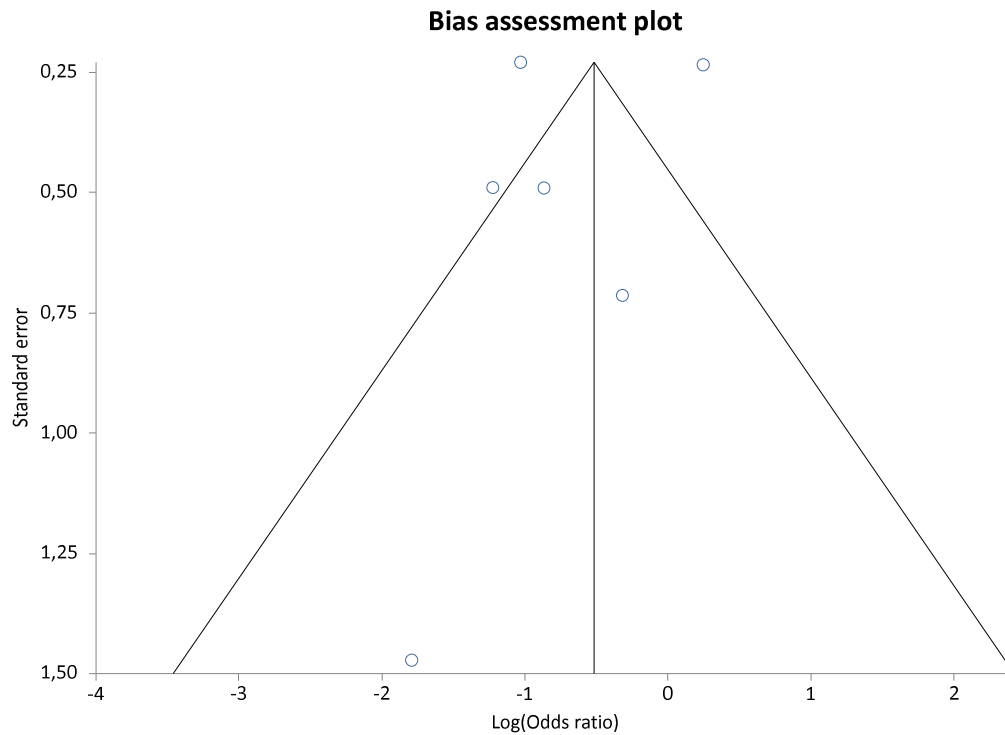


Abbildung 14: Funnel Plot der Subgruppe „keine Vorerkrankung“. Die Asymmetrie des Funnel Plots, basierend auf den Studien der Subgruppe, wurde durch den Egger Test getestet. Der p-Wert von 1,1 zeigt, dass kein direkter Hinweis auf eine Publikationsverzerrung besteht.

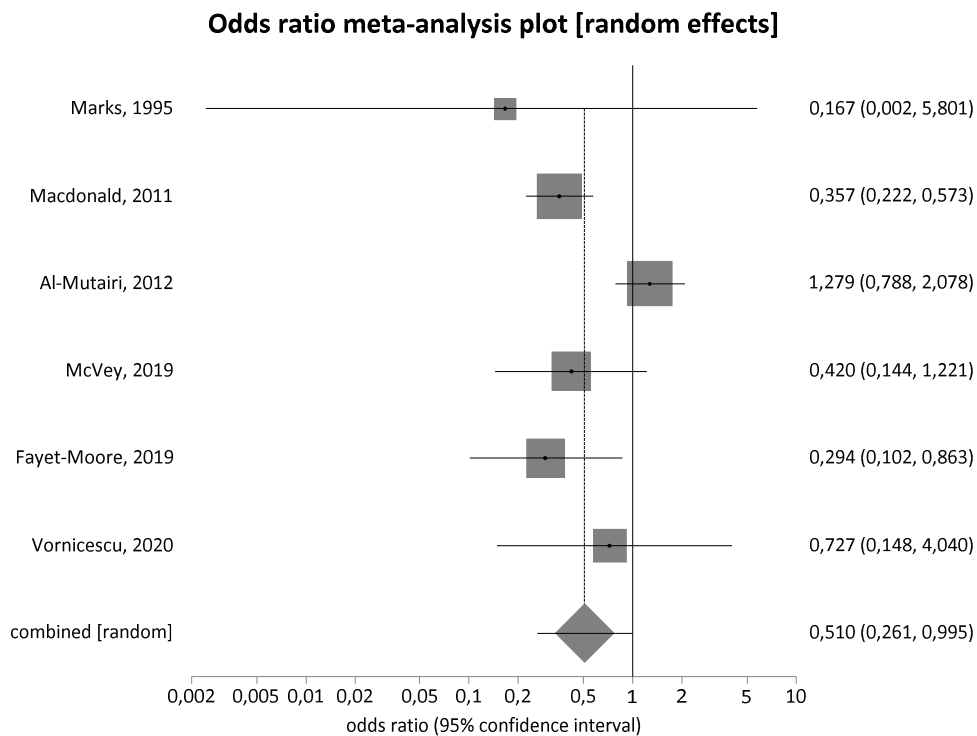


Abbildung 15: Forest Plot der Subgruppe „keine Vorerkrankung“. Der Forest Plot, basierend auf den Studien der Subgruppe, zeigt einen OR combined von 0,51 [95%-KI: 0,261 – 0,995] im Modell mit gemischten Effekten. Das bedeutet, dass hier eine statistisch signifikante Assoziation zwischen Sonnencreme-Applikation und der Erhöhung des Vitamin D-Spiegels vorliegt.

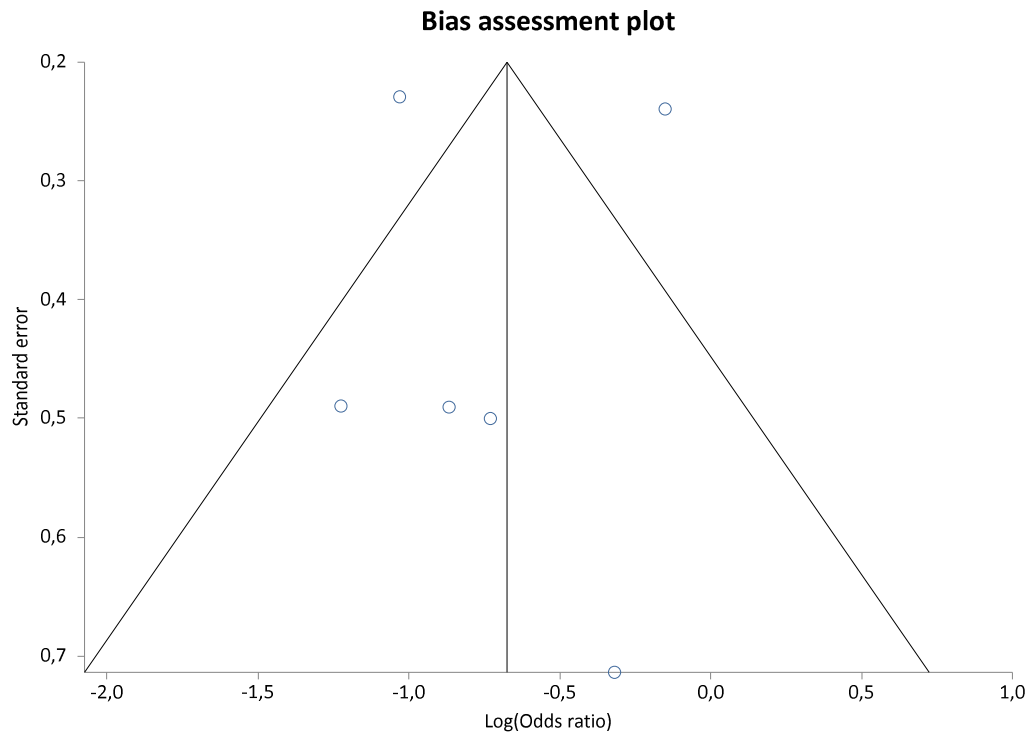


Abbildung 16: Funnel Plot der Subgruppe „Einnahme von Vitamin D-Präparaten“. Die Asymmetrie des Funnel Plots, basierend auf den Studien der Subgruppe, wurde durch den Egger Test getestet. Der p-Wert von 0,437 zeigt, dass kein direkter Hinweis auf eine Publikationsverzerrung besteht.

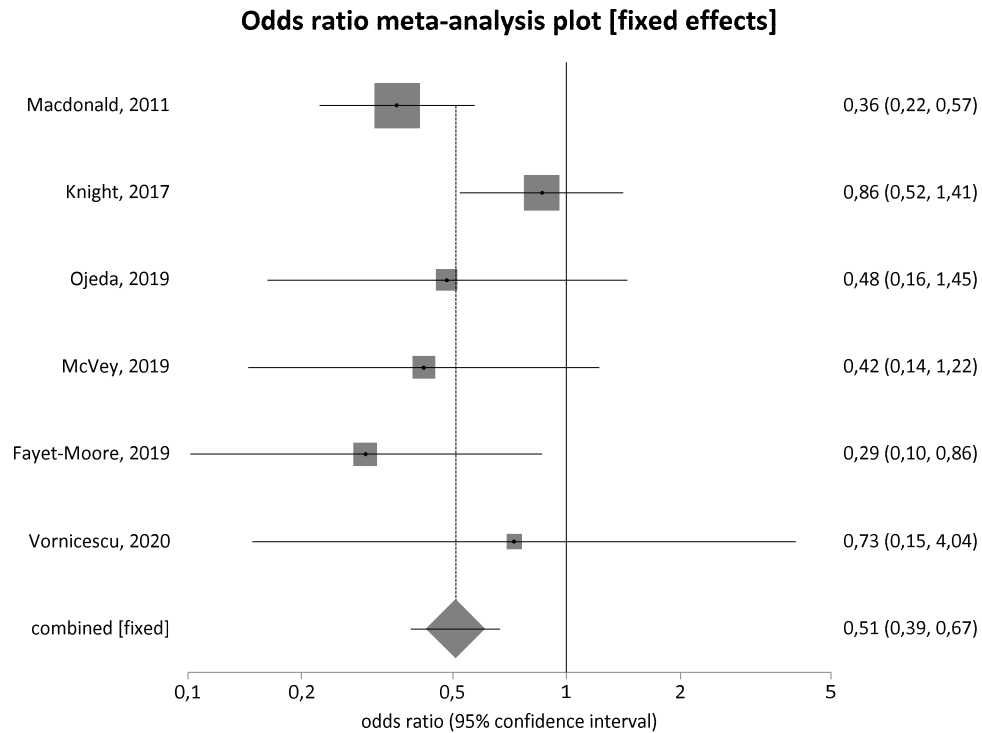


Abbildung 17: Forest Plot der Subgruppe „Einnahme von Vitamin D-Präparaten“. Der Forest Plot, basierend auf den Studien der Subgruppe, zeigt einen OR combined von 0,51 [95%-KI: 0,39 – 0,67] im Modell mit fixem Effekt. Das bedeutet, dass hier eine statistisch signifikante Assoziation zwischen Sonnencreme-Applikation und der Erhöhung des Vitamin D-Spiegels vorliegt.

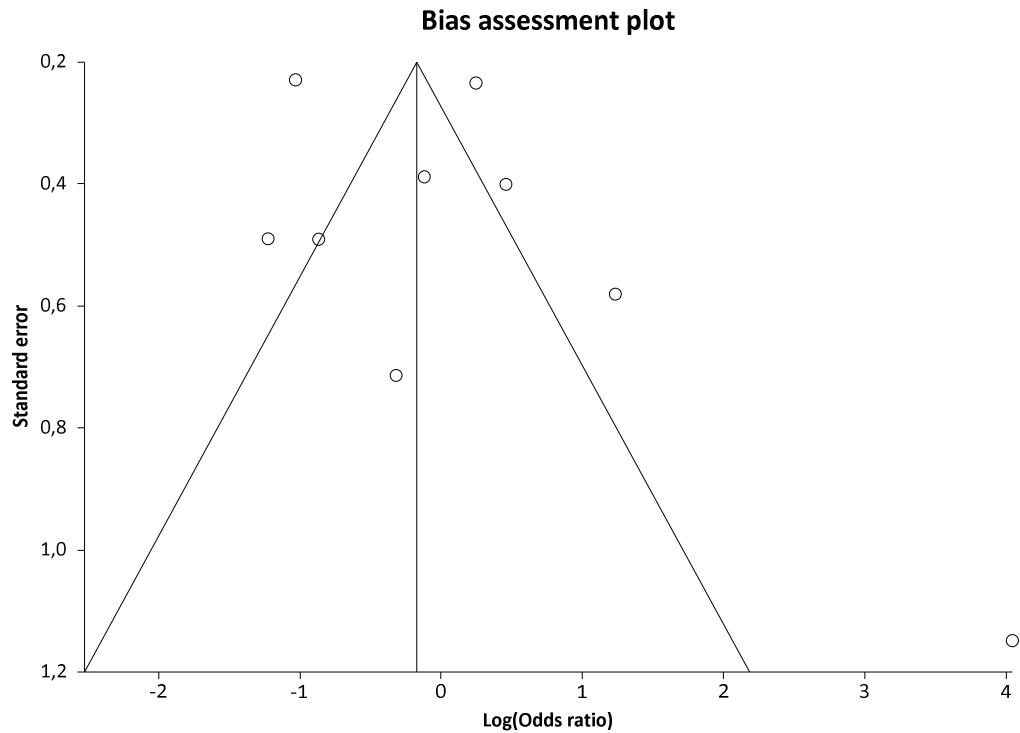


Abbildung 18: Funnel Plot der Subgruppe „Konsequente Nutzung von Sonnencreme“. Die Asymmetrie des Funnel Plots, basierend auf den Studien der Subgruppe, wurde durch den Egger Test getestet. Der p-Wert von 2,27 zeigt, dass kein direkter Hinweis auf eine Publikationsverzerrung besteht.

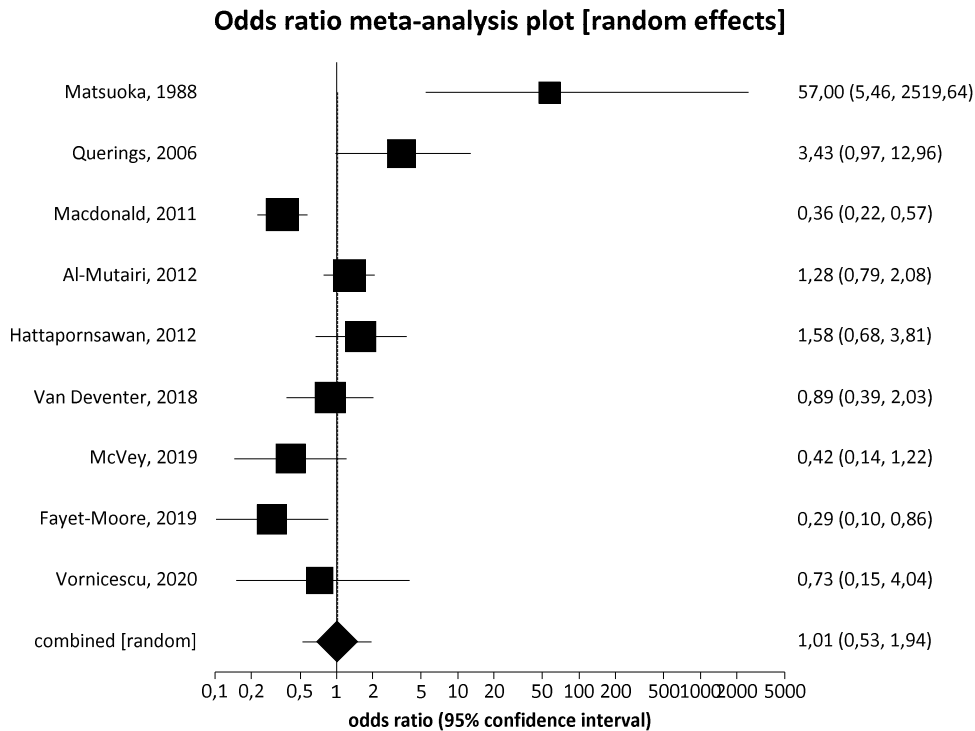


Abbildung 19: Forest Plot der Subgruppe „Konsequente Nutzung von Sonnencreme“. Der Forest Plot, basierend auf den Studien der Subgruppe, zeigt einen OR combined von 1,01 [95%-KI: 0,53– 1,94] im Modell mit gemischten Effekten. Das bedeutet, dass hier keine statistisch signifikante Assoziation zwischen Sonnencreme-Applikation und dem Vitamin D-Spiegel vorliegt.

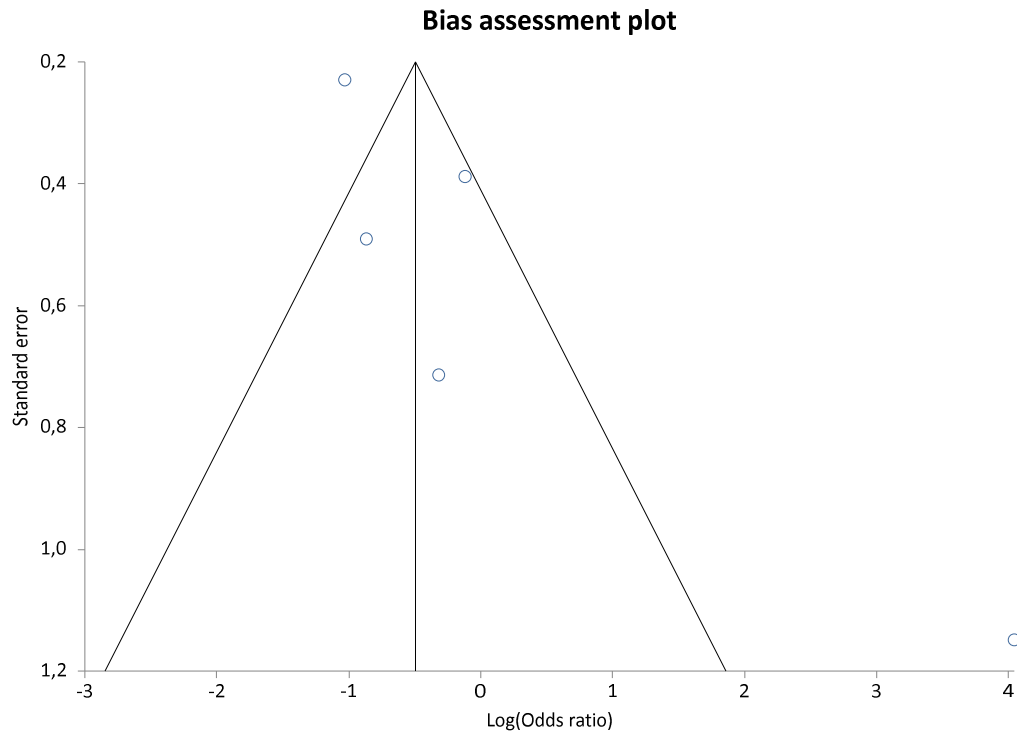


Abbildung 20: Funnel Plot der Subgruppe „Hauttyp (überwiegend oder ausschließlich kaukasisch)“. Die Asymmetrie des Funnel Plots, basierend auf den Studien der Subgruppe, wurde durch den Egger Test getestet. Der p-Wert von 3,56 zeigt, dass kein direkter Hinweis auf eine Publikationsverzerrung besteht.

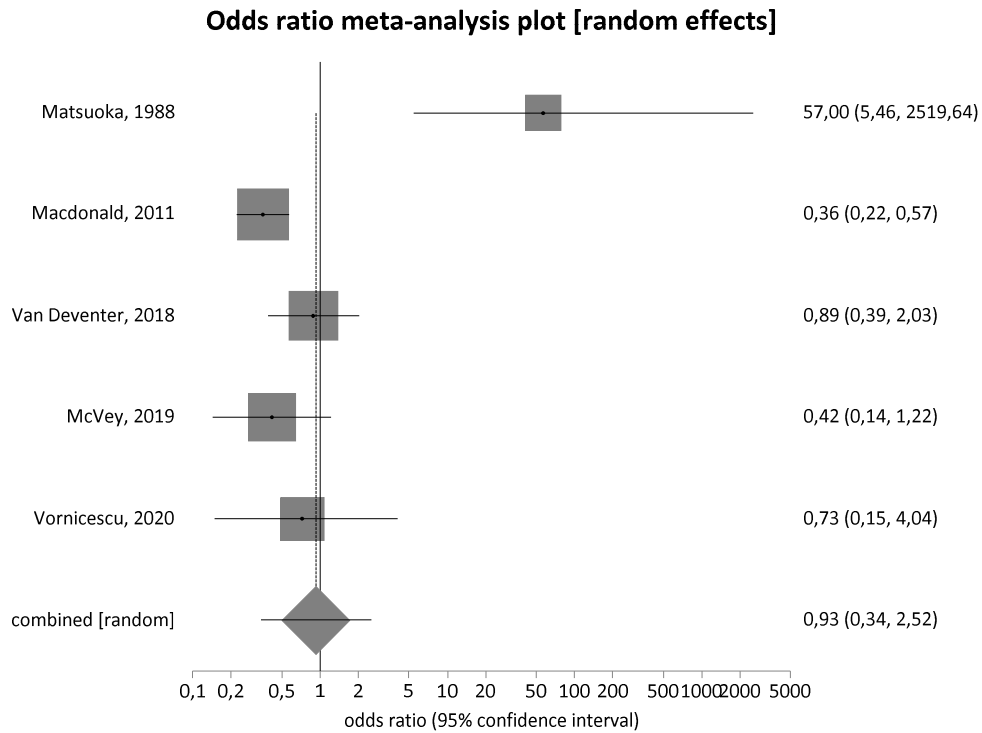


Abbildung 21: Forest Plot der Subgruppe „Hauttyp (überwiegend oder ausschließlich kaukasisch)“. Der Forest Plot, basierend auf den Studien der Subgruppe, zeigt einen OR combined von 0,93 [95%-KI: 0,34 – 2,52] im Modell mit gemischten Effekten. Das bedeutet, dass hier keine statistisch signifikante Assoziation zwischen Sonnencreme-Applikation und dem Vitamin D-Spiegel vorliegt.

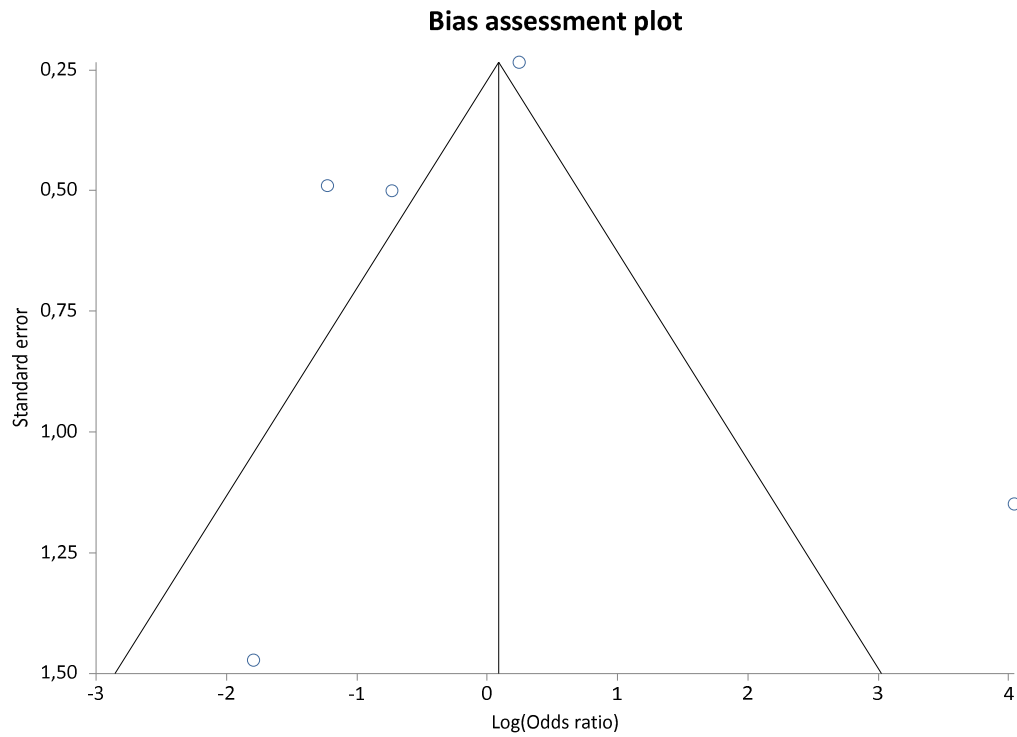


Abbildung 22: Funnel Plot der Subgruppe „warme Jahreszeit“. Die Asymmetrie des Funnel Plots, basierend auf den Studien der Subgruppe, wurde durch den Egger Test getestet. Der p-Wert von 0,1 zeigt, dass kein direkter Hinweis auf eine Publikationsverzerrung besteht.

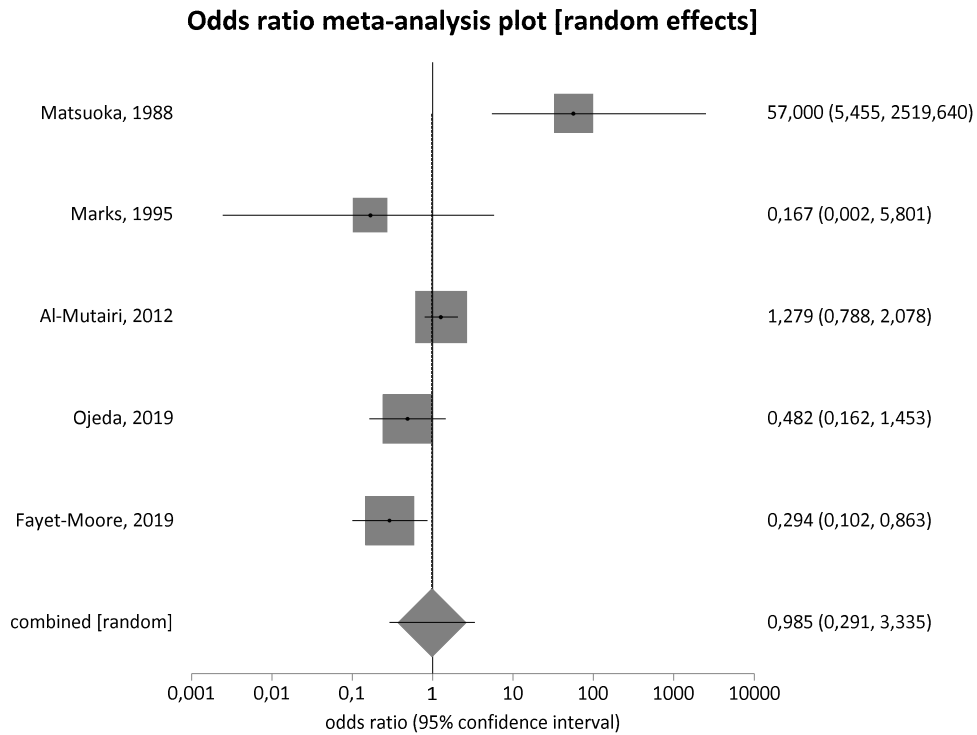


Abbildung 23: Forest Plot der Subgruppe „warme Jahreszeit“. Der Forest Plot, basierend auf den Studien der Subgruppe, zeigt einen OR combined von 0,985 [95%-KI: 0,291– 3,335] im Modell mit gemischten Effekten. Das bedeutet, dass hier keine statistisch signifikante Assoziation zwischen Sonnencreme-Applikation und dem Vitamin D-Spiegel vorliegt.

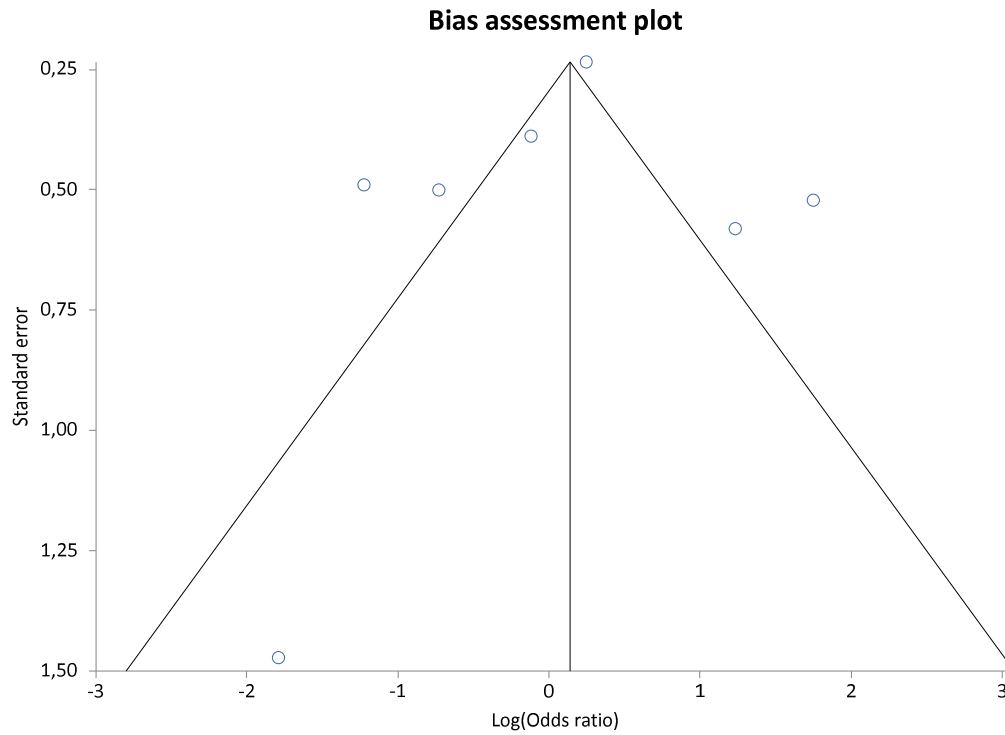


Abbildung 24: Funnel Plot der Subgruppe „Studiendauer kurz“. Die Asymmetrie des Funnel Plots, basierend auf den Studien der Subgruppe, wurde durch den Egger Test getestet. Der p-Wert von 0,666 zeigt, dass kein direkter Hinweis auf eine Publikationsverzerrung besteht.

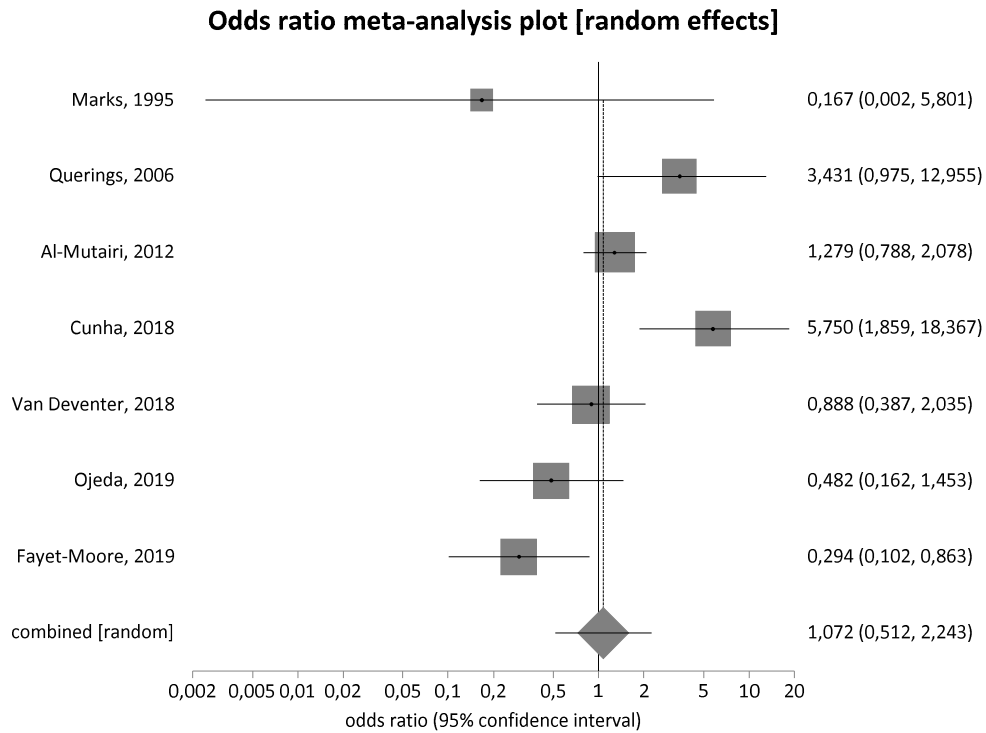


Abbildung 25: Forest Plot der Subgruppe „Studiendauer kurz“. Der Forest Plot, basierend auf den Studien der Subgruppe, zeigt einen OR combined von 1,072 [95%-KI: 0,512– 2,243] im Modell mit gemischten Effekten. Das bedeutet, dass hier keine statistisch signifikante Assoziation zwischen Sonnencreme-Applikation und dem Vitamin D-Spiegel vorliegt.

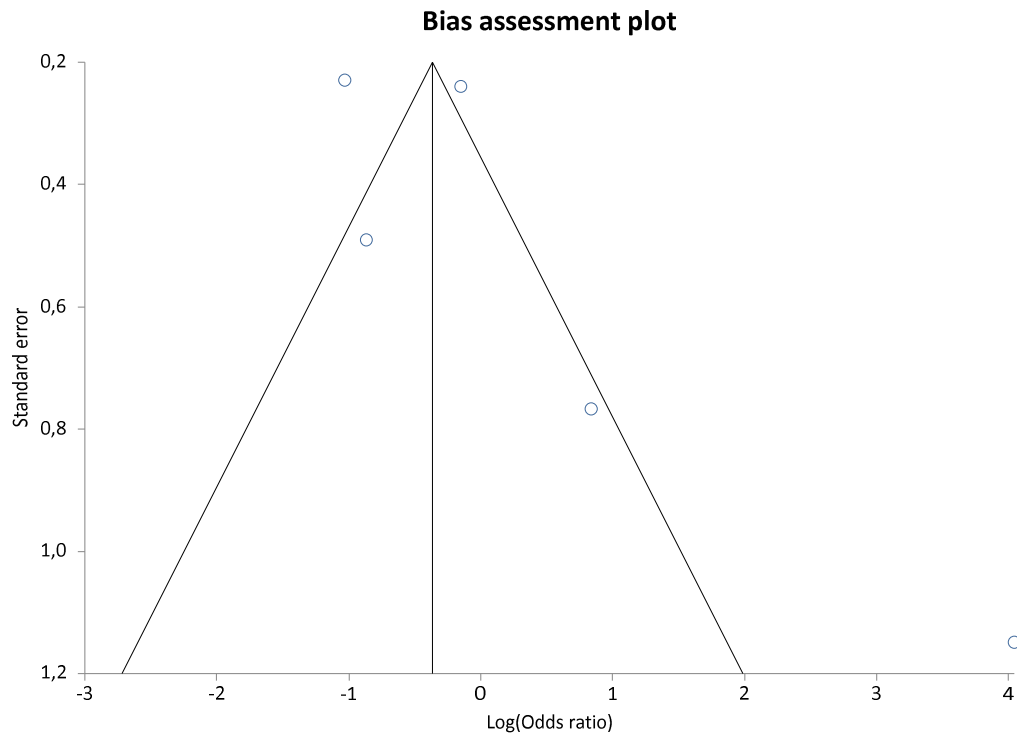


Abbildung 26: Funnel Plot der Subgruppe „Studiendauer lang“. Die Asymmetrie des Funnel Plots, basierend auf den Studien der Subgruppe, wurde durch den Egger Test getestet. Der p-Wert von 3,295 zeigt, dass kein direkter Hinweis auf eine Publikationsverzerrung besteht.

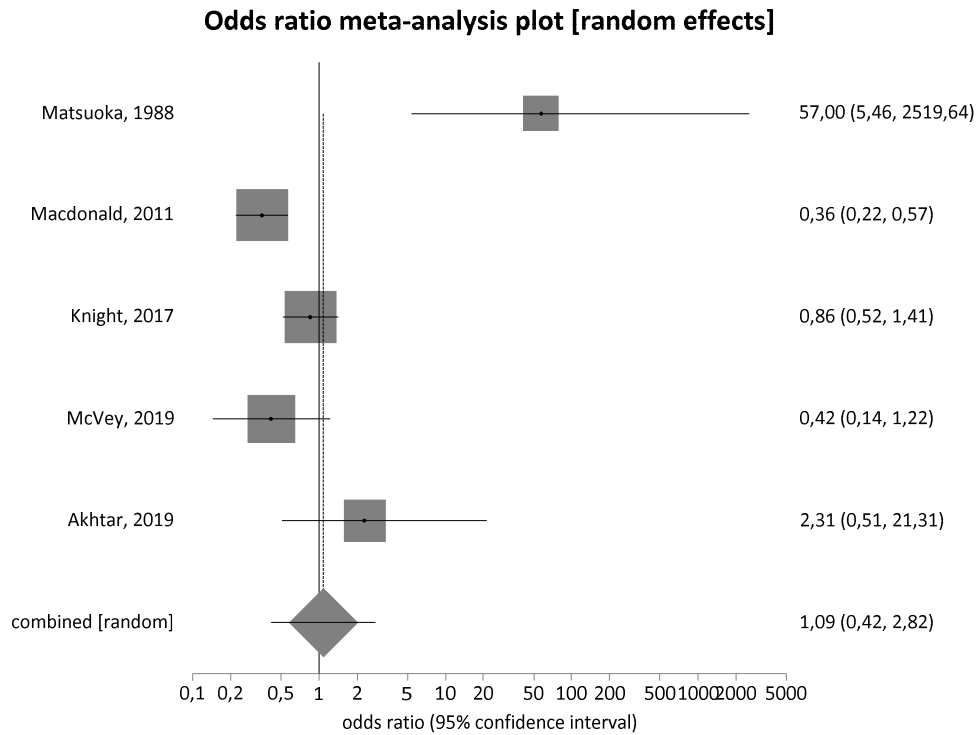


Abbildung 27: Forest Plot der Subgruppe „Studiendauer lang“. Der Forest Plot, basierend auf den Studien der Subgruppe, zeigt einen OR combined von 1,09 [95%-KI: 0,42– 2,82] im Modell mit gemischten Effekten. Das bedeutet, dass hier keine statistisch signifikante Assoziation zwischen Sonnencreme-Applikation und dem Vitamin D-Spiegel vorliegt.

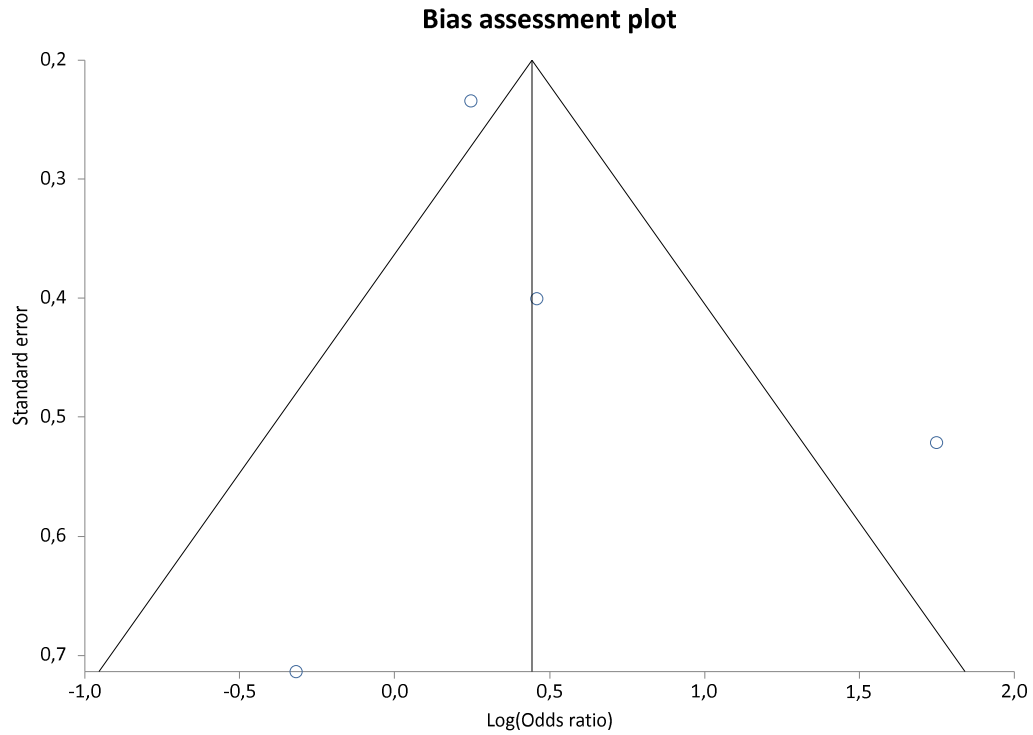


Abbildung 28: Funnel Plot der Subgruppe „SPF hoch (>30)“. Die Asymmetrie des Funnel Plots, basierend auf den Studien der Subgruppe, wurde durch den Egger Test getestet. Der p-Wert von 1,123 zeigt, dass kein direkter Hinweis auf eine Publikationsverzerrung besteht.

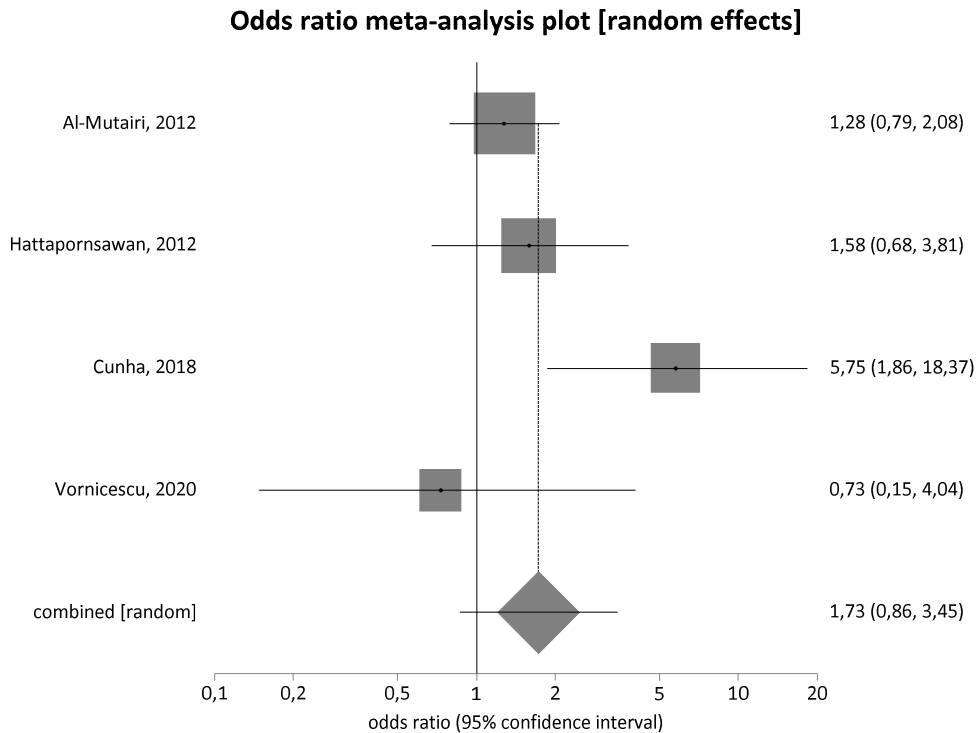


Abbildung 29: Forest Plot der Subgruppe „SPF hoch (>30)“. Der Forest Plot, basierend auf den Studien der Subgruppe, zeigt einen OR combined von 1,73 [95%-KI: 0,86– 3,45] im Modell mit gemischten Effekten. Das bedeutet, dass hier ein statistisch nicht signifikantes Risiko besteht, bei Sonnencreme-Applikation einen Vitamin D-Mangel zu entwickeln.

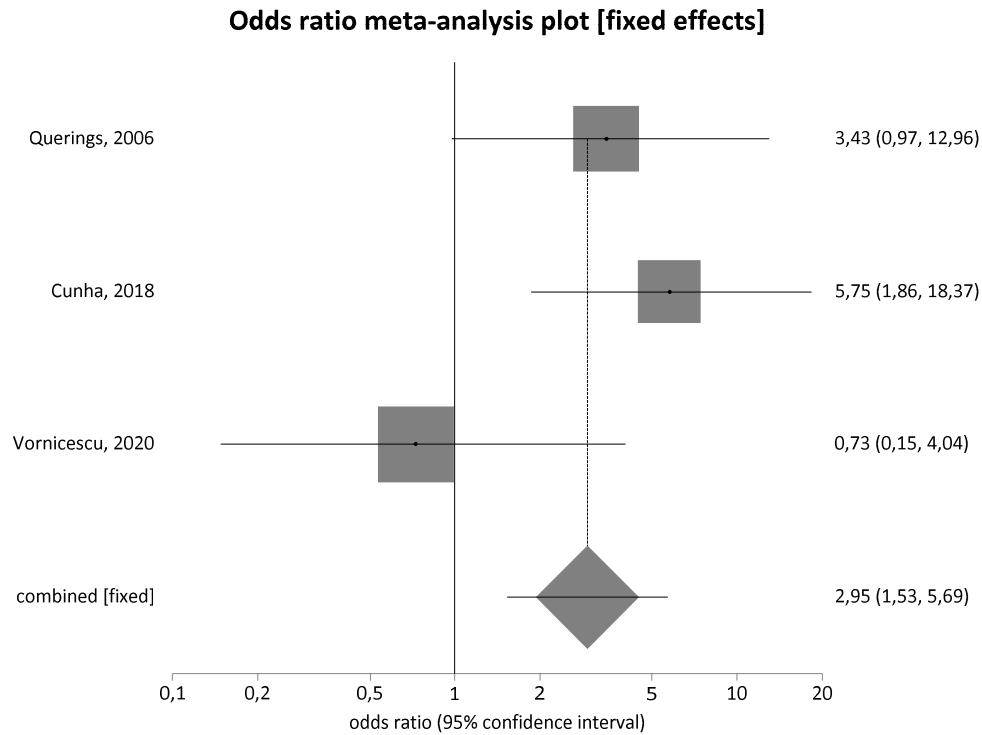


Abbildung 30: Forest Plot der Subgruppe „kalte Jahreszeit“. Der Forest Plot, basierend auf den Studien der Subgruppe, zeigt einen OR combined von 2,95 [95%-KI: 1,53– 5,69] im Modell mit fixem Effekt. Das bedeutet, dass hier eine statistisch signifikante Assoziation zwischen Sonnencreme-Applikation und der Entwicklung eines Vitamin D-Mangels vorliegt.

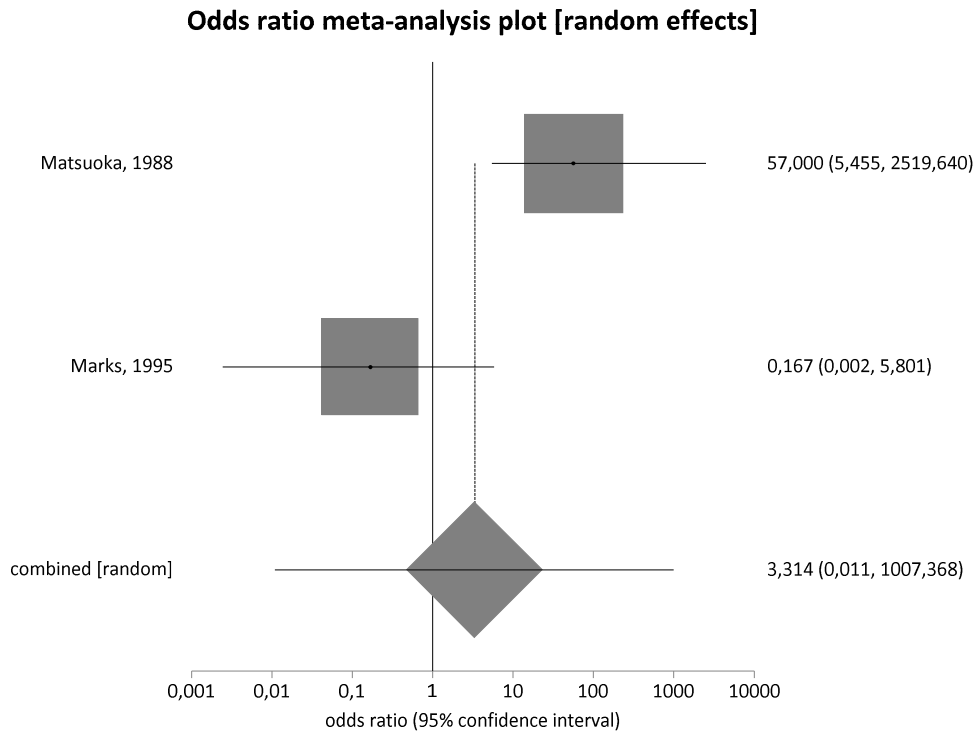


Abbildung 31: Forest Plot der Subgruppe „Interventionsstudie und Beobachtungsstudie“. Der Forest Plot, basierend auf den Studien der Subgruppe, zeigt einen OR combined von 3,314 [95%-KI: 0,011– 1007,368] im Modell mit gemischten Effekten. Das bedeutet, dass hier ein statistisch nicht signifikantes Risiko besteht, bei Sonnencreme-Applikation einen Vitamin D-Mangel zu entwickeln.

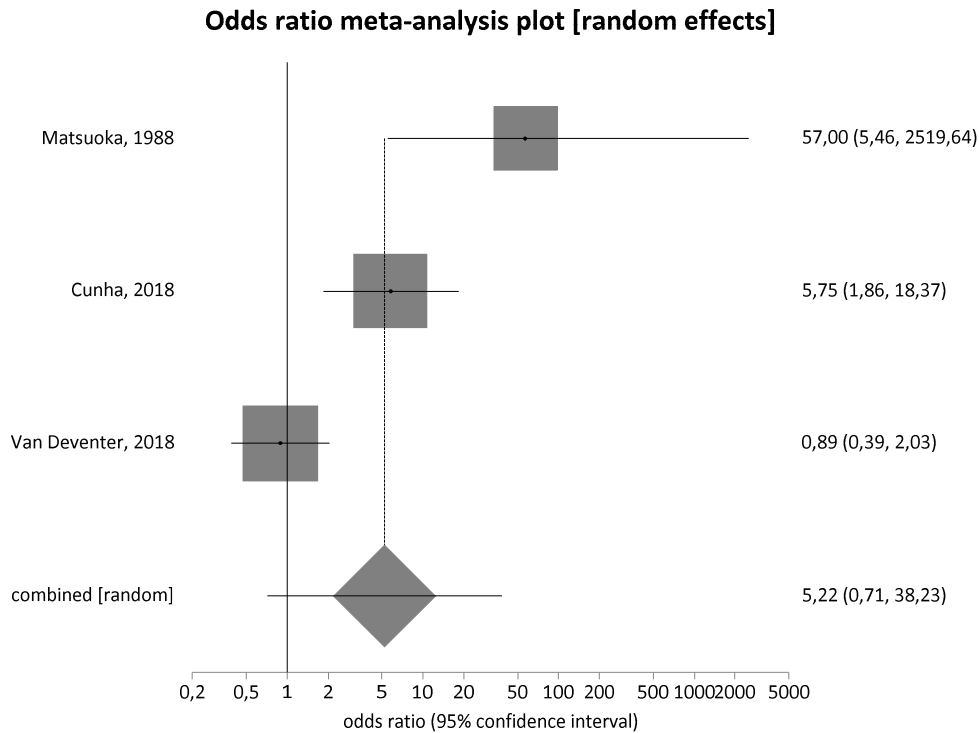


Abbildung 32: Forest Plot der Subgruppe „Vorerkrankung bekannt (u.a. Melanom, Basaliom)“. Der Forest Plot, basierend auf den Studien der Subgruppe, zeigt einen OR combined von 5,22 [95%-KI: 0,71– 38,23] im Modell mit gemischten Effekten. Das bedeutet, dass hier ein statistisch nicht signifikantes Risiko besteht, bei Sonnencreme-Applikation einen Vitamin D-Mangel zu entwickeln.

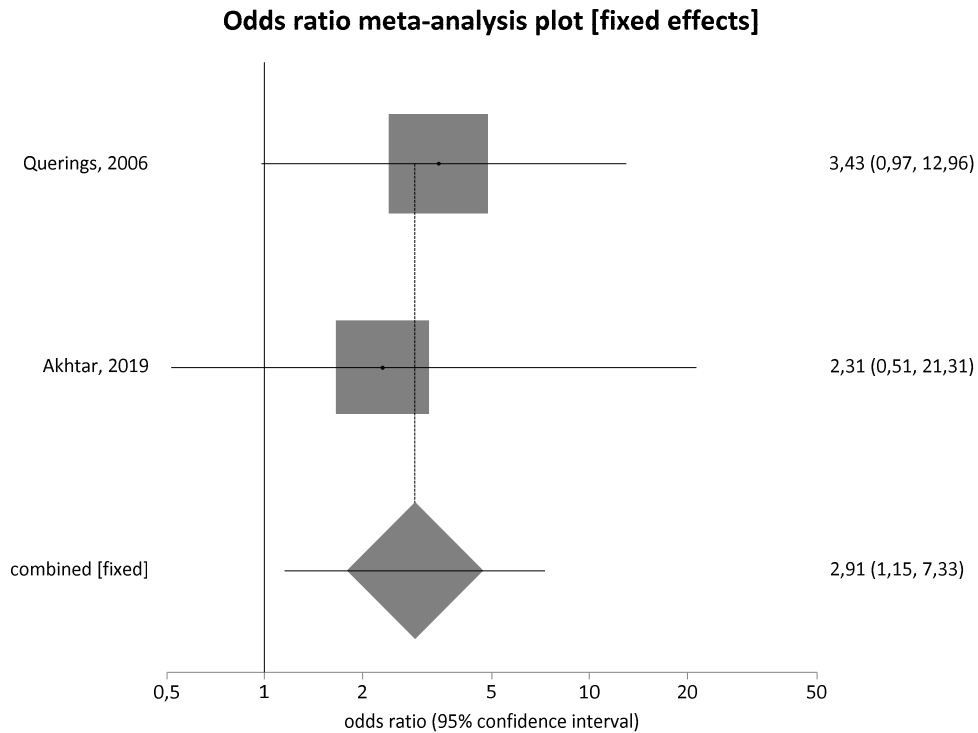


Abbildung 33: Forest Plot der Subgruppe „Vorerkrankung bekannt, aber keine Hautkrankheit“. Der Forest Plot, basierend auf den Studien der Subgruppe, zeigt einen OR combined von 2,91 [95%-KI: 1,15– 7,33] im Modell mit fixem Effekt. Das bedeutet, dass hier ein statistisch signifikantes Risiko besteht, bei Sonnencreme-Applikation einen Vitamin D-Mangel zu entwickeln.

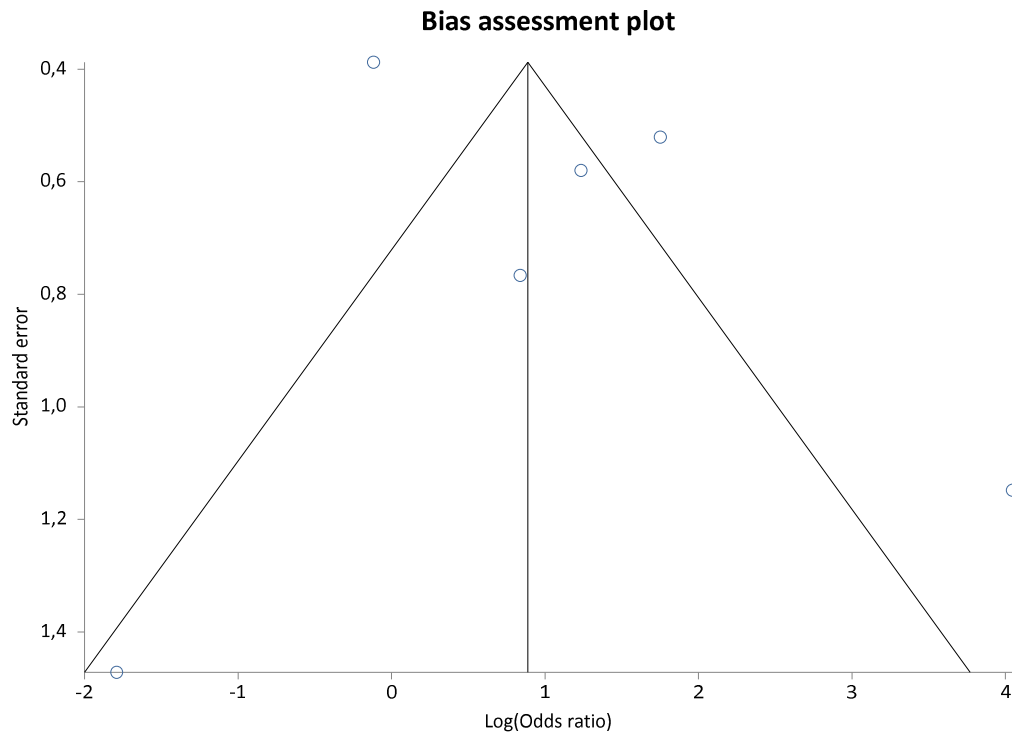


Abbildung 34: Funnel Plot der Subgruppe „keine Einnahme von Vitamin D-Präparaten“. Die Asymmetrie des Funnel Plots, basierend auf den Studien der Subgruppe, wurde durch den Egger Test getestet. Der p-Wert von 1,419 zeigt, dass kein direkter Hinweis auf eine Publikationsverzerrung besteht.

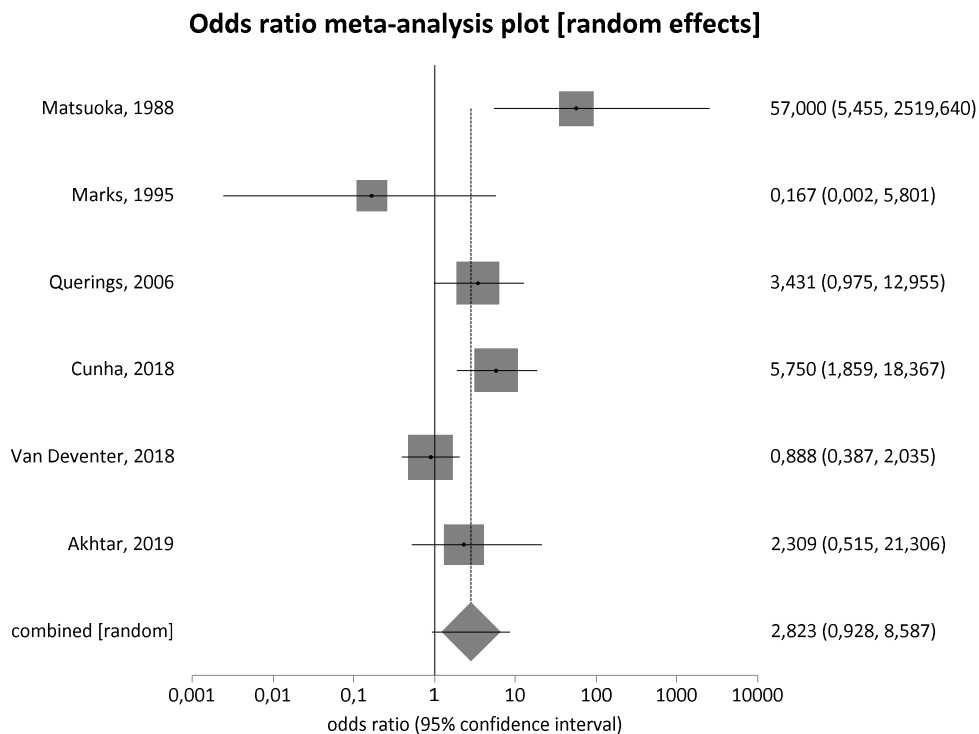


Abbildung 35: Forest Plot der Subgruppe „keine Einnahme von Vitamin D-Präparaten“. Der Forest Plot, basierend auf den Studien der Subgruppe, zeigt einen OR combined von 2,823 [95%-KI: 0,928– 8,587] im Modell mit gemischten Effekten. Das bedeutet, dass hier ein statistisch nicht signifikantes Risiko besteht, bei Sonnencreme-Applikation einen Vitamin D-Mangel zu entwickeln.

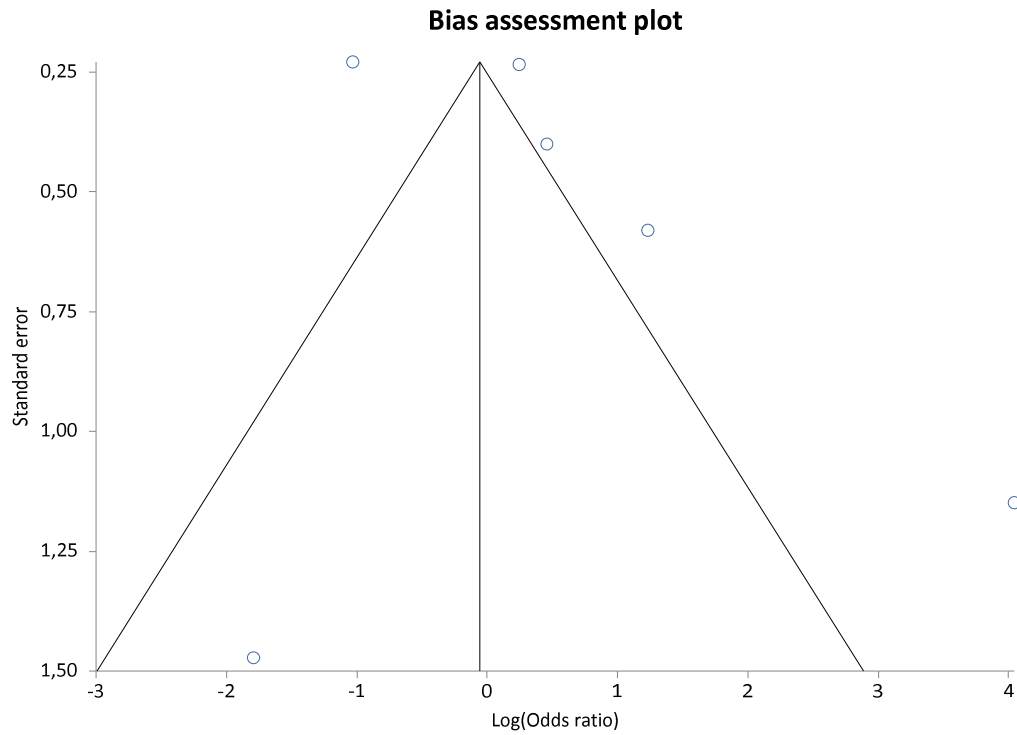


Abbildung 36: Funnel Plot der Subgruppe „Ältere Studien“. Die Asymmetrie des Funnel Plots, basierend auf den Studien der Subgruppe, wurde durch den Egger Test getestet. Der p-Wert von 2,454 zeigt, dass kein direkter Hinweis auf eine Publikationsverzerrung besteht.

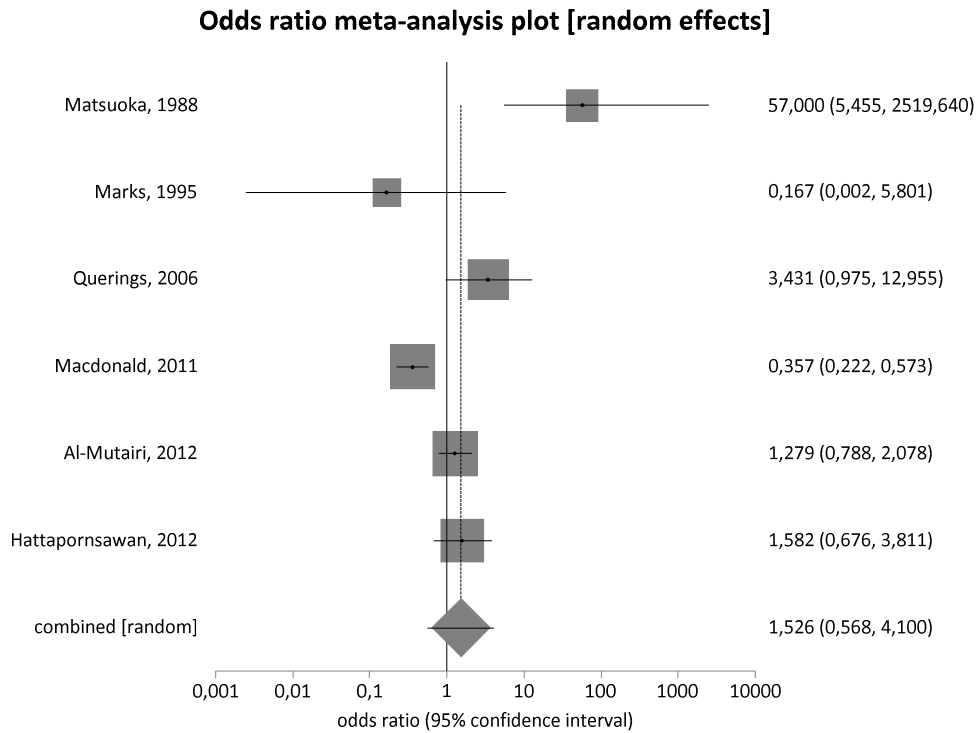


Abbildung 37: Forest Plot der Subgruppe „Ältere Studien“. Der Forest Plot, basierend auf den Studien der Subgruppe, zeigt einen OR combined von 1,526 [95%-KI: 0,568– 4,1] im Modell mit gemischten Effekten. Das bedeutet, dass hier ein statistisch nicht signifikantes Risiko besteht, bei Sonnencreme-Applikation einen Vitamin D-Mangel zu entwickeln.

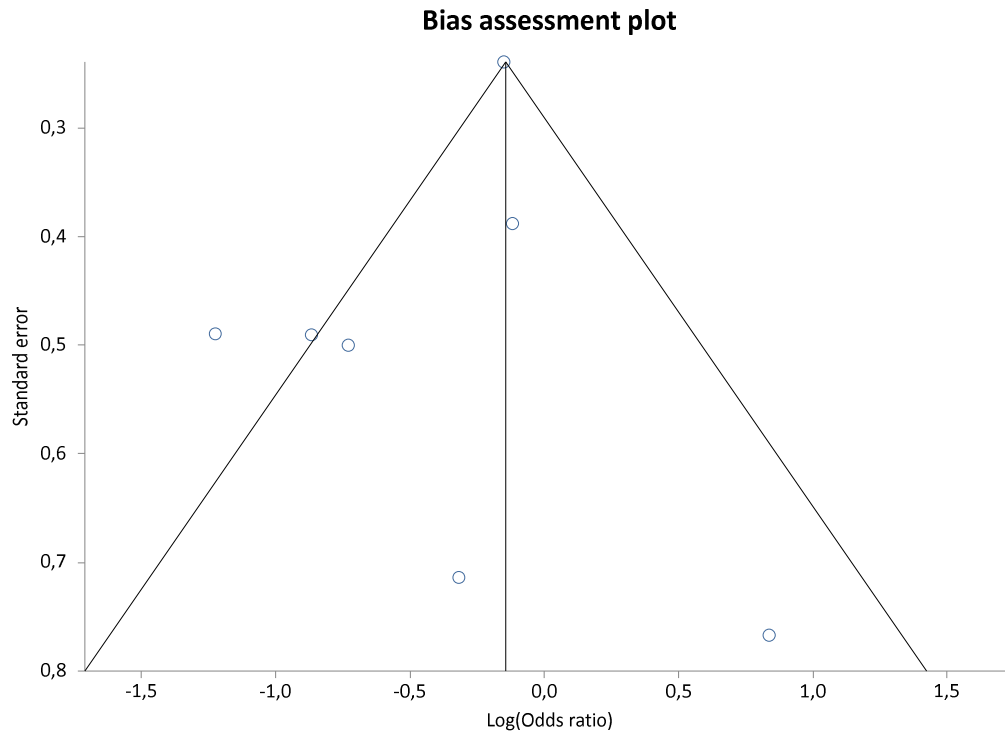


Abbildung 38: Funnel Plot der Subgruppe „Neuere Studien“. Die Asymmetrie des Funnel Plots, basierend auf den Studien der Subgruppe, wurde durch den Egger Test getestet. Der p-Wert von 0,44 zeigt, dass kein direkter Hinweis auf eine Publikationsverzerrung besteht.

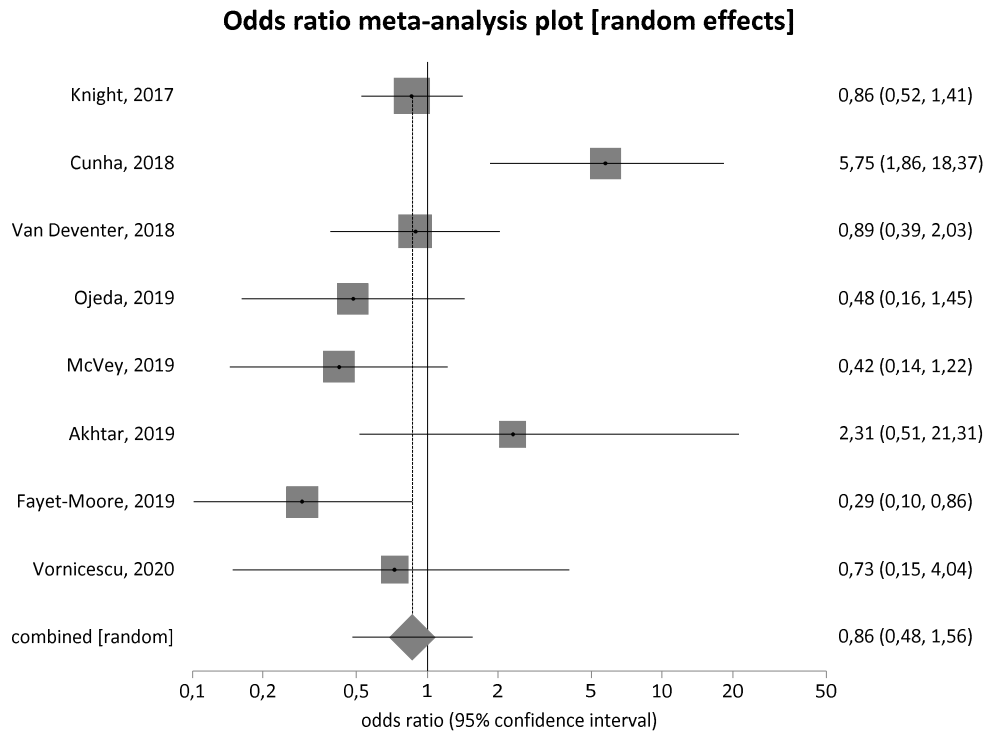


Abbildung 39: Forest Plot der Subgruppe „Neuere Studien“. Der Forest Plot, basierend auf den Studien der Subgruppe, zeigt einen OR combined von 0,86 [95%-KI: 0,48– 1,56] im Modell mit gemischten Effekten. Das bedeutet, dass hier eine statistisch nicht signifikante Assoziation zwischen Sonnencreme-Applikation und eine Erhöhung des Vitamin D-Spiegels vorliegt.

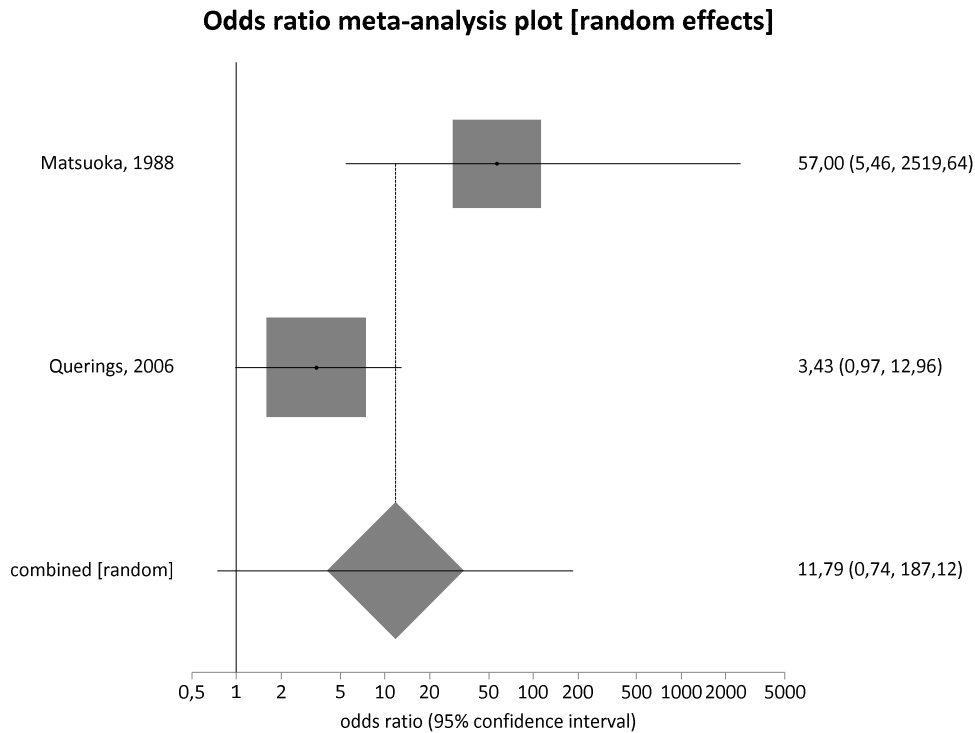


Abbildung 40: Forest Plot der Subgruppe „hohe Qualität“. Der Forest Plot, basierend auf den Studien der Subgruppe, zeigt einen OR combined von 11,79 [95%-KI: 0,74– 187,12] im Modell mit gemischten Effekten. Das bedeutet, dass hier ein statistisch nicht signifikantes hohes Risiko besteht, bei Sonnencreme-Applikation einen Vitamin D-Mangel zu entwickeln.

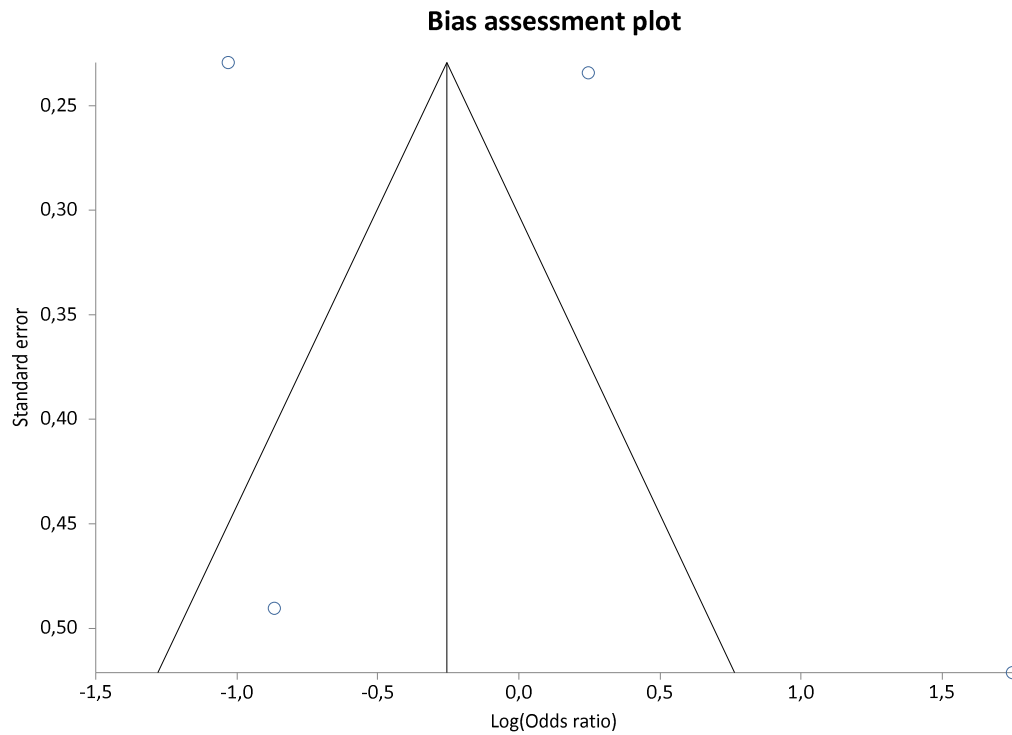


Abbildung 41: Funnel Plot der Subgruppe "niedrige Qualität". Die Asymmetrie des Funnel Plots, basierend auf den Studien der Subgruppe, wurde durch den Egger Test getestet. Der p-Wert von 3,241 zeigt, dass kein direkter Hinweis auf eine Publikationsverzerrung besteht.

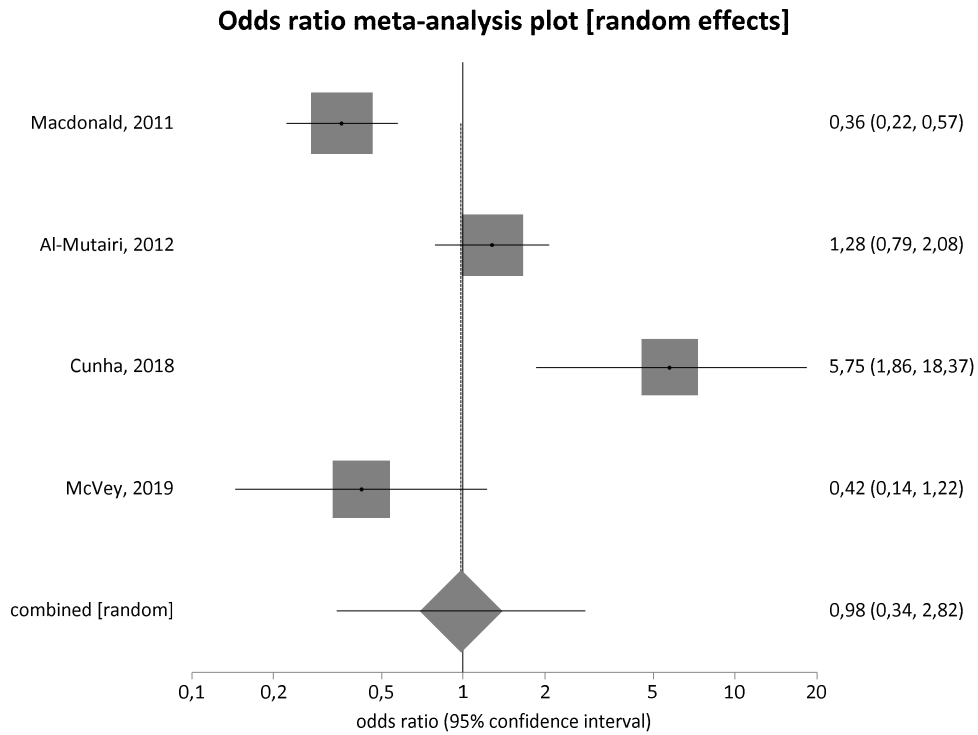


Abbildung 42: Forest Plot der Subgruppe „niedrige Qualität“. Der Forest Plot, basierend auf den Studien der Subgruppe, zeigt einen OR combined von 0,98 [95%-KI: 0,34– 2,82] im Modell mit gemischten Effekten. Das bedeutet, dass hier keine statistisch signifikante Assoziation zwischen Sonnencreme-Applikation und dem Vitamin D-Spiegel vorliegt.

1.27 Heterogenitätsbewertung

In Tabelle 10 sind eindeutige Unterschiede der Heterogenität bei den einzelnen Subgruppen sichtbar. Deutlich ist eine hohe Heterogenität, die sich bei den meisten Subgruppen abbildet. Diese lässt die Gleichheit der Effekte unter den einzelnen Studien anzweifeln. Wenige Subgruppen zeigen eine geminderte Heterogenität und befinden sich im Bereich zwischen mittlerer und hoher Heterogenität. Eine Subgruppe gehört mit einer Heterogenität von 43,6% in den Bereich geringe bis mittlere Heterogenität, und eine Subgruppe weist eine Homogenität mit 0% Heterogenität auf.

Die Subgruppen „SPF hoch (> 30)“, „kalte Jahreszeit (Herbst/Winter)“, „SPF niedrig (≤ 30)“ und „Einnahme von Vitamin D-Präparaten“ zeigen eine reduzierte Heterogenität im Vergleich zu den restlichen Subgruppen. Die Heterogenität, die sich zwischen dem geringen und hohen Bereich befindet, spricht für eine höhere Zuverlässigkeit der Subgruppenergebnisse [111].

Eine besondere Beachtung bei der Auswertung der Heterogenität der einzelnen Subgruppen kam der Subgruppe „Vorerkrankung bekannt, aber keine Hautkrankheit“ mit 0 Prozent zu. Da sie keinerlei Heterogenität beinhaltet, war sie deshalb unter den gepoolten Gesamtergebnissen am ehesten dazu geeignet, eine Aussage zu liefern. Schlussendlich deutet die Homogenität darauf, dass die Studien in der Subgruppe alle den gleichen Effekt untersuchen, nämlich, ob ein Vitamin D-Mangel aus der Sonnencreme-Applikation entsteht.

1.28 Erklärung und Beschreibung der Divergenz innerhalb der Subgruppen und zum combined OR gesamt

Wie in Tabelle 10 dargestellt, divergiert die „combined OR“ für den möglichen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Sonnencreme und einem Vitamin D-Mangel zwischen den einzelnen Subgruppen erheblich.

Zum besseren Verständnis dieser Divergenz und deren Entstehung werden alle Subgruppen in drei Untergruppen unterteilt. Ziel dieser Unterteilung war es, Gemeinsamkeiten zwischen Subgruppen mit ähnlichen Merkmalen und Unterschiede zwischen Subgruppen mit stark divergierenden „combined ORs“ herauszuarbeiten.

Die erste Untergruppe beinhaltet Subgruppen, deren „combined OR“ ungefähr der „combined OR gesamt“ 1,062 [95%-KI: 0,638–1,767] entsprach (siehe Tabelle 11). Diese Subgruppen Untergruppe unterstützt also wie unsere Gesamtauswertung die Aussage, dass die Anwendung von Sonnencreme zu keiner Veränderung der 25-Hydroxyvitamin D \square -Serumkonzentration führt.

Die zweite Untergruppe beinhaltete Subgruppen, deren „combined OR“ deutlich größer als die „combined OR gesamt“ 1,062 [95%-KI: [0,638–1,767] war (siehe Tabelle 12). Diese Subgruppen Untergruppe unterstützt also im Gegensatz zu Gesamtauswertung die Aussage, dass die Anwendung von Sonnencreme zu einer Verringerung der 25-Hydroxyvitamin D \square -Serumkonzentration führt

Die letzte Untergruppe beinhaltete Subgruppen, deren „combined OR“ deutlich niedriger als die „combined OR gesamt“ war (siehe Tabelle 13). Diese Subgruppen Untergruppe unterstützt also im Gegensatz zu unserer Gesamtauswertung die Aussage, dass die Anwendung von Sonnencreme zu einem Anstieg der 25-Hydroxyvitamin D \square -Serumkonzentration führt.

Tabelle 11: Subgruppen, die ungefähr der „combined OR gesamt“ 1,062 [95%-KI:0,638 – 1,767] entsprachen

<u>Subgruppe</u>	<u>OR</u>	<u>95%- KI</u>	<u>Signifikanz</u>	<u>Eingeschlossene Studien</u>
Hauttyp (überwiegend oder ausschließlich kaukasisch)	0,93	[0,34 – 2,52]	Nicht signifikant	Matsuoka, 1988 Macdonald, 2011 Van Deventer, 2018 McVey, 2019 Vornicescu, 2020
Niedrige Qualität (<4 Sterne nach NOS)	0,98	[0,34 – 2,82]	Nicht signifikant	Macdonald, 2011 Al-Mutairi, 2012 Cunha, 2018 McVey, 2019
Warme Jahreszeit (Frühling/Sommer)	0,99	[0,291 – 3,335]	Nicht signifikant	Matsuoka, 1988 Marks, 1995 Al-Mutairi, 2012 Ojeda, 2019 Fayet-Moore, 2019
Konsequente Nutzung von Sonnencreme	1,01	[0,53 – 1,94]	Nicht signifikant	Matsuoka, 1988 Querings, 2006 Macdonald, 2011 Al- Mutairi, 2012 Hattapornsawan, 2012

Ergebnisse

				<p>Van Deventer, 2018</p> <p>McVey, 2019</p> <p>Fayet-Moore, 2019</p> <p>Vornicescu, 2020</p>
<p>Studiendauer kurz (< 1 Jahr)</p>	1,072	[0,512 – 2,243]	Nicht signifikant	<p>Marks, 1995</p> <p>Querings, 2006</p> <p>Al-Mutairi, 2012</p> <p>Cunha, 2018</p> <p>Van Deventer, 2018</p> <p>Ojeda, 2019</p> <p>Fayet-Moore, 2019</p>
<p>Studiendauer lang (> 1 Jahr)</p>	1,09	[0,42 – 2,82]	Nicht signifikant	<p>Matsuoka, 1988</p> <p>Macdonald, 2011</p> <p>Knight, 2017</p> <p>McVey, 2019</p> <p>Akhtar, 2019</p>

Tabelle 12: Subgruppen mit combined OR > 1 (combined OR gesamt 1,062 [95%-KI: [0,638 – 1,767])

Diese Subgruppen zeigen größtenteils eine statistisch nicht signifikante Assoziation zwischen der Anwendung von Sonnencreme und der Entwicklung eines Vitamin D-Mangels. Von den Subgruppen zeigen die beiden Subgruppen „Vorerkrankung bekannt, aber keine Hautkrankheit“ und „kalte Jahreszeit (Herbst/Winter)“ als einzige eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Anwendung von Sonnencreme und der Entwicklung eines Vitamin D-Mangels.

<u>Subgruppe</u>	<u>OR</u>	<u>95%- KI</u>	<u>Signifikanz</u>	<u>Eingeschlossene Studien</u>
Ältere Studien (bis zum Jahr 2012)	1,53	[0,57 – 4,1]	Nicht signifikant	Matsuoka, 1988 Marks, 1995 Querings, 2006 Macdonald, 2011 Al-Mutairi, 2012 Hattapornsawan, 2012
SPF hoch (> 30)	1,73	[0,86 – 3,45]	Nicht signifikant	Al-Mutairi, 2012 Hattapornsawan, 2012 Cunha, 2018 Vornicescu, 2020
Keine Einnahme von Vitamin D- Präparaten	2,823	[0,928 – 8,587]	Nicht signifikant	Matsuoka, 1988 Marks, 1995 Querings, 2006 Cunha, 2018

Ergebnisse

				Van Deventer, 2018 Akhtar, 2019
Vorerkrankung bekannt, aber keine Hautkrankheit	2,91	[1,15 – 7,33]	signifikant	Querings, 2006 Akhtar, 2019
Kalte Jahreszeit (Herbst/Winter)	2,95	[1,53 – 5,69]	signifikant	Querings, 2006 Cunha, 2018 Vornicescu, 2020
Interventionsstudie und Beobachtungsstudie	3,31	[0,011– 1007,37]	Nicht signifikant	Matsuoka, 1988 Marks, 1995
Keine Einnahme von Vitamin D-Präparaten	4,05	[0,93 – 17,69]	Nicht signifikant	Matsuoka, 1988 Querings, 2006 Cunha, 2018 Van Deventer, 2018 Akhtar, 2019
Vorerkrankung bekannt (u.a. Melanom, Basaliom)	5,22	[0,71 – 38,23]	Nicht signifikant	Matsuoka, 1988 Cunha, 2018 Van Deventer, 2018
Hohe Qualität (4-6 Sterne nach NOS)	11,79	[0,74 – 187,12]	Nicht signifikant	Matsuoka, 1988 Querings, 2006

Tabelle 13: Beschreibung der Subgruppen mit combined OR < 1 (combined OR gesamt 1,062 [95%-KI: [0,638 – 1,767])

Es besteht außer bei der Subgruppe „Neuere Studien (ab dem Jahr 2013)“ eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Anwendung von Sonnencreme und der Prävention eines Vitamin D-Mangels. Diese Subgruppen vertreten die Position, dass Sonnencreme-Nutzung sich positiv auf den Vitamin D-Status auswirkt bzw. diesen steigen lässt.

<u>Subgruppe</u>	<u>OR</u>	<u>95%- KI</u>	<u>Signifikanz</u>	<u>Eingeschlossene Studien</u>
SPF niedrig (≤ 30)	0,445	[0,305 – 0,651]	signifikant	Marks, 1995 Macdonald, 2011 Van Deventer, 2018
Keine Vorerkrankung	0,51	[0,261 – 0,995]	signifikant	Marks, 1995 Macdonald, 2011 Al-Mutairi, 2012 McVey, 2019 Fayet-Moore, 2019 Vornicescu, 2020
Einnahme von Vitamin D- Präparaten	0,51	[0,39 – 0,67]	signifikant	Macdonald, 2011 Knight, 2017 Ojeda, 2019 McVey, 2019 Fayet-Moore, 2019 Vornicescu, 2020

Ergebnisse

Neuere Studien (ab dem Jahr 2013)	0,86	[0,48 – 1,56]	Nicht signifikant	Knight, 2017 Cunha, 2018 Van Deventer, 2018 Ojeda, 2019 Akhtar, 2019 McVey, 2019 Fayet-Moore, 2019 Vornicescu, 2020
-----------------------------------------	------	---------------	----------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Diskussion und Schlussfolgerung

Der menschliche Organismus ist auf die UV-induzierte Vitamin D-Biosynthese in der Haut angewiesen, denn diese deckt mehr als 80% des Vitamin D-Bedarfs. Dagegen wird unter unseren Lebensbedingungen durch die Aufnahme von Vitamin D-haltigen Nahrungsmitteln lediglich ein Maximum von ca. 20% des Bedarfs an Vitamin D abgedeckt [43].

Die Schlüsselrolle der UV-Strahlen in der kutanen Vitamin D-Biosynthese führt allerdings zu einem Dilemma. Denn die UV-Strahlung ist ein Risikofaktor für die Entwicklung von hellem und schwarzem (vor allem in der Kindheit) Hautkrebs [30] [131]. Deshalb ist ein konsequenter UV-Schutz wichtiger Bestandteil vieler Hautkrebspräventionsprogramme.

Die WHO empfiehlt neben sonnenprotektiven Maßnahmen wie dem Meiden von UV-Exposition während der warmen Mittagszeit und dem Tragen von sonnenprotektiver Kleidung, auch das Auftragen von Sonnencreme. In den WHO-Richtlinien wird empfohlen, eine Breitspektrum-Sonnencreme mit einem Lichtschutzfaktor (SPF) von 15+ anzuwenden und die Anwendung alle zwei Stunden konsequent zu wiederholen. Ein erneutes Auftragen von Sonnencreme soll beispielsweise regelmäßig während längeren Tätigkeiten im Freien erfolgen, ebenso nach dem Schwimmen oder bei anderen Freizeitaktivitäten [132]. Nach theoretischen Überlegungen und experimentellen Untersuchungsbefunden reduziert die Anwendung von Sonnencremes die Menge an UV-Photonen, die in der Haut die Vitamin D-Synthese bewirkt. Da der daraus resultierende verminderte Vitamin D-Status mit gesundheitlichen Risiken assoziiert ist, befindet man sich bei der Anwendung von Sonnencreme und der Beurteilung deren gesundheitlichen Auswirkungen in einem Dilemma. Um dessen Tragweite besser einschätzen zu können, ist es wichtig die Auswirkungen der Anwendung von Sonnencremes auf den Vitamin D-Status zu kennen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es den aktuellen Wissenstand zu dieser Thematik in einer Metaanalyse zusammenzufassen.

Insgesamt wurden 14 mit 1989 Probanden:innen in diese Metaanalyse eingeschlossen. Das Ergebnis der Metaanalyse zeigte keine Assoziation zwischen dem Auftragen von Sonnencreme und einer Veränderung des 25-Hydroxyvitamin D₃-Serumspiegels oder der Häufigkeit eines Vitamin D-Mangels (<20ng/ml bzw. 50nmol/L).

Somit konnte die auf experimentellen Untersuchungen und theoretischen Überlegungen beruhende Hypothese, dass die Anwendung von Sonnencreme zu einer Verringerung der 25-Hydroxyvitamin D \square -Serumkonzentration führt, nicht bestätigt werden. Die Gründe hierfür sind voraussichtlich multifaktoriell. Dabei dürfte einerseits die Funktion des Faktors „Anwendung von Sonnencreme“ als Marker für Sonnenanbeter und andererseits die vielfältigen Fehlerquellen bei der sachgemäßen Anwendung von Sonnencreme von Bedeutung sein. Dies deckt sich auch mit den Einschätzungen von Experten in der wissenschaftlichen Fachliteratur [102] [7]. Auch das resultierende geringe Evidenzlevel und der niedrige Empfehlungsgrad unserer Metaanalyse die beide Folge der Limitationen der eingeschlossenen Studien sind, spiegeln diese Einschätzung ebenfalls wider.

Die große Bedeutung möglicher Störfaktoren, welche die Auswirkungen der Anwendung von Sonnencreme auf den Vitamin D-Status beeinflussen, wird auch durch unsere Subgruppenanalyse deutlich.

Drei Subgruppen („SPF niedrig \leq 30“, „keine Vorerkrankung“ und „Einnahme von Vitamin D-Präparaten“) zeigten sogar einen signifikanten Anstieg des Vitamin D-Status bei Anwendung von Sonnencreme. Vertreten in allen drei Subgruppen ist die Kohortenstudie von Macdonald, 2011, die gemäß NOS eine besonders niedrige Qualität hat und deren Aussagekraft somit in Zweifel gezogen werden muss und nicht gewichtet werden kann. Auch bei einer weiteren Studie, die in zwei Subgruppen vorzufinden ist (Kohortenstudie von McVey, 2019 [69]), handelt es sich nach Bewertung mittels NOS um keine qualitative Studie.

Bei den anderen Studien, die in den oben genannten Subgruppen häufig vertreten sind (Marks, 1995 [65], Fayet-Moore, 2019 [28] und Vornicescu, 2020 [108]), handelt es sich ebenfalls um Studien von niedriger Qualität, die jedoch nicht mittels NOS beurteilt werden sollten.

So vermuteten Marks et al., dass zu den erheblichen Limitationen ihrer Studie [65] auch die Schwierigkeiten bei der Verblindung zählen. So sei anzunehmen, dass Probanden:innen relativ rasch einschätzen können, ob sie den Placebo- oder UV-Filtergruppen zugeordnet wurden. Dies führt zwangsläufig zur Entblindung und begünstigt alle damit verbundenen Fehlerquellen.

Die Entblindung kann dazu geführt haben, dass die Probanden:innen mit Sonnencreme mehr Zeit im Freien verbracht haben als die Placebogruppe. Das führte dann durch die unterschiedlichen UV-Expositionszeiten von Placebo- und Sonnencremegruppe zu einer erheblichen

Verzerrung. Ein anderer wichtiger Störfaktor ist die orale Einnahme von Vitamin D-Präparaten, die in manchen Studien, aber nicht in allen erlaubt war, was zu erheblichen Verzerrungen geführt haben könnte.

Zwar ist in keiner Studie benannt, in welcher Dosierung und Regelmäßigkeit die orale Vitamin D-Einnahme erfolgte, jedoch kann die Einnahme die 25-Hydroxyvitamin D-Serumkonzentration erheblich beeinflussen und somit die Ergebnisse verfälschen.

Im Rahmen der Analyse waren zwei Subgruppen („Vorerkrankungen bekannt, aber keine Hautkrankheit“ und „kalte Jahreszeit (Herbst/Winter)“) mit einer Verringerung der 25-Hydroxyvitamin D-Serumkonzentration bei Anwendung von Sonnencreme assoziiert. Diese Subgruppen unterstützen mit ihrem Ergebnis die Schlussfolgerung von Matsuoka et al. aus dem Jahr 1987 [66], dass die Anwendung von Sonnencreme den Vitamin D-Status negativ beeinflusst.

Interventionsstudie und Beobachtungsstudie:

Aus allen Primärstudien hervorzuheben waren die Beobachtungsstudie von Matsuoka, 1988 [67] und Marks, 1995 [65]. Beide Studien verfügen im Vergleich zu den weiteren in unserer Metaanalyse eingeschlossenen Studien über eine bessere Qualität. Bereits vor mehr als 30 Jahren kamen Matsuoka et al. zur Schlussfolgerung, dass regelmäßige Nutzung von Sonnencreme einen Vitamin D-Mangel verursachen kann [66]. Durchgeführt wurde eine Fall-Kontroll-Studie. Matsuoka et al. kamen zu der Erkenntnis, dass die Nutzung von Sonnencreme die kutane Vitamin D-Biosynthese stark reduziert, sodass ein Vitamin D-Mangel daraus resultieren kann. Zu den Limitationen dieser Studie gehört die Tatsache, dass der Vitamin D-Status nicht vor Beginn bestimmt worden war. Es fand sowohl in der Fall- als auch in der Kontrollgruppe lediglich eine einmalige Bestimmung des Vitamin D-Status nach Anwendung von Sonnencreme oder Placebo statt. Darüber hinaus wurde die exakte Anwendung von Sonnencreme retrospektiv erfragt, was ein Risiko für eine Verzerrung der Ergebnisse darstellt. Vernachlässigt wurde auch die Tatsache, dass ein angemessener Vergleich der Fall- und Kontrollgruppe nur durchgeführt werden kann, wenn im Voraus eine Methode festgelegt wird, die untersuchen kann, ob sowohl die Fallgruppe als auch die Kontrollgruppe deckungsgleichen UVB-Expositionen ausgesetzt waren. Um möglichst aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, eignet sich eine Studie, in der sich die Fallgruppe sowie Kontrollgruppe nicht durch eventuelle Störfaktoren, wie z.B. ein malignes Melanom in der Anamnese, unterscheiden. Das war in der Studie von Matsuoka et al. [67] nicht erfüllt, denn für die Fallgruppe wurden Probanden:innen ausgesucht, die semimaligne Tumore bzw. ein malignes Melanom in der Anamnese

hatten. Daher scheint es naheliegend, dass die Fallgruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine direkte UVB-Exposition weitmöglichst vermieden hat. Nach Diagnose von Hauttumoren/Vorstufen neigen nämlich die betroffenen Patienten aus Angst vor weiteren Hauttumoren oft dazu die Sonne zu meiden. Marks, 1995 [65] kam in seiner Interventionsstudie (RCT) zu anderen Ergebnissen hinsichtlich der Auswirkungen der Sonnencreme-Applikation auf den Vitamin D-Status als Matsuoka et al. [67]. Die RCT zeigte, dass der Vitamin D-Status bei beiden Gruppen (Gruppe mit Sonnencreme-Nutzung und Gruppe mit der Placebo-Nutzung) gleichermaßen stieg und dass die Nutzung von Sonnencreme nicht zu einem Vitamin D-Mangel führt. Die RCT ist im Vergleich zur Beobachtungsstudie von Matsuoka, 1988 [67] besser konzipiert. Schließlich wurden gesunde Probanden:innen für die Studie rekrutiert, der Vitamin D-Status wurde sowohl zu Beginn der Studie als auch am Ende der Studie bestimmt und auch mittels Sonnenplaketten, die bei den einzelnen Probanden:innen in der letzten Studienwoche eingesetzt worden waren, konnte sichergestellt werden, dass sowohl die Gruppe mit Sonnencreme-Nutzung als auch die Gruppe mit der Placebo-Nutzung der gleichen UVB-Exposition ausgesetzt waren. Dennoch stößt die RCT auf Limitationen, die sich auf die Ergebnisse auswirken. Neben der möglichen Entblindung, die sowohl während der Behandlungsphase als auch bei der Endpunkterhebung stattfand und die Ergebnissicherheit erheblich beeinträchtigt, kann nicht sichergestellt werden, dass die Sonnencreme-Applikation ausnahmslos richtliniengerecht erfolgte. Eine weitere Limitation stellt das Jahr, in der die RCT durchgeführt wurde, und zu dieser Zeit verfügbare Sonnencreme mit SPF dar. Anders als zur heutigen Zeit, in der modernere Sonnencremes mit einem SPF von 50-100 [99] existieren, waren vor ca. 25 Jahren keine Sonnencremes mit diesem Schutzzumfang verfügbar. In der RCT wurde eine Sonnencreme mit einem SPF von 17 verwendet. So zeigen manche Studien bei Einsatz von UV-Filtern mit niedrigen SPF einen Anstieg der 25-Hydroxyvitamin D₃-Serumkonzentration andere dagegen bei Einsatz von UV-Filter mit hohen SPF einen Abfall der 25-Hydroxyvitamin D₃-Serumkonzentration.

SPF:

Je nach Höhe des SPFs kann auch die Häufigkeit und die Dauer der UVB-Exposition beeinflusst werden. Eine randomisiert-kontrollierte Studie von Autier et al. untersuchte den Zusammenhang zwischen der Anwendung von Sonnencreme und der Dauer der UVB-Exposition bei zwei Gruppen junger, gesunder Studenten:innen französischer- und schweizer Herkunft, mit kaukasischem Hauttyp, die unabhängig von der Studie gewöhnlich Sonnencreme nutzen. Die Studie kam zur Schlussfolgerung, dass diejenigen Probanden:innen, die eine

Sonnencreme mit dem SPF von 30 anwendeten und keine Dermatitis solaris hatten, die UVB-Exposition verlängert haben [5]. Eine weitere Studie von Autier et al. verstärkte die Folgerung der vorherigen Studie und veranschaulichte, dass unter einer Gruppe von Menschen, kaukasischem Hauttyps, die Nutzung von Sonnencreme mit höherem SPF 30 mit einem verlängerten täglichen Aufenthalt (u.a. zu Bräunungszwecken) in der Sonne assoziiert [6]. Schlussendlich kann die Aussage getroffen werden, dass durch einen niedrigen SPF allgemein kein vollkommener Schutz vor UVB-Strahlen besteht und dass ein meist hoher SPF die Menschen dazu motiviert, sich häufiger und länger UVB-Expositionen auszusetzen. Das führt dazu, dass zwar durch die Sonnencreme-Applikation eine UVB-Strahlen-Blockade entsteht, jedoch im Endeffekt ausreichend UVB-Strahlen die Haut durchdringen können, um die kutane Vitamin D-Biosynthese anzuregen. Sichtbar wurde das in den Studien (1 RCT, 2 Kohortenstudien, 1 Querschnittstudie, 2 Studien ohne Studiendesign-Angabe) unserer Metaanalyse, die einen positiven Effekt auf die 25-Hydroxyvitamin D₃-Serumkonzentration bei Sonnencreme-Applikation erkannt haben.

Sonnencreme-Nutzung führt zu vermehrtem und längerem Aufenthalt in der Sonne:

Besonders in Studien mit gesunden Probanden:innen konnte gezeigt werden, dass Personen, die Sonnenschutz auftragen, länger im Freien bleiben und somit einer erhöhten UVB-Exposition ausgesetzt sind. Sichtbar wurde das auch in Tabelle 6, die bei 8 der 14 untersuchten Primärstudien unserer Metaanalyse adäquate 25-Hydroxyvitamin D₃-Serumkonzentration trotz Sonnencreme-Anwendung zeigte. Autier et al. verdeutlichten, dass gesunde Sonnenanbeter zu Sonnencreme greifen, im Glauben, dass sie während einer beabsichtigten UV-Exposition vor einer Dermatitis solaris geschützt seien und dass ihnen negative gesundheitliche Auswirkungen längerer UV-Exposition erspart blieben [7].

Auftragsdicke der Sonnencreme:

Von Interesse ist auch der Einfluss der Auftragsdicke von der Sonnencreme auf die kutane Vitamin D-Biosynthese. Auch die Auftragsdicke der Sonnencreme kann nach wissenschaftlicher Einschätzung die Menge an UVB-Strahlung beeinflussen, die die Haut durchdringen können. Die Auftragsdicke war in den eingeschlossenen Studien unserer Metaanalyse ein Störfaktor, da keine Studie dokumentierte wie dick die Sonnencreme aufgetragen wurde. Faurschou et al. [27] beschäftigten sich mit dem Zusammenhang zwischen Sonnencremedicke und dem Vitamin D-Spiegel und untersuchten diesen im Rahmen einer randomisiert kontrollierten Studie. In dieser Studie wurden Auftragsdicken einer Sonnencreme mit dem SPF von 8 untersucht: 0 mg cm⁻², 0,5 mg cm⁻², 1 mg cm⁻², 1,5 mg cm⁻², 2 mg cm⁻² wurden auf

definierte Körperflächen aufgetragen, und nach 20 Minuten erfolgte dann eine UVB-Bestrahlung mit einer fixen Dosis. Dieser Vorgang wurde im Abstand von 2-3 Tagen insgesamt viermal wiederholt. Es zeigte sich, dass mit abnehmender Auftragsdicke der Vitamin D-Status exponentiell zunahm und entsprechend eine deutliche Abnahme des Vitamin D-Status bei der von der WHO empfohlenen Auftragsdicke von 2 mg cm^{-2} erfolgte. Es war davon auszugehen, dass unter realen Bedingungen mit höchster Wahrscheinlichkeit Sonnencreme zu dünn und nicht leitliniengerecht aufgetragen wird [27]. Dies wurde erstmalig wissenschaftlich im Jahr 1992 untersucht, als Bech-Thomsen et al. [8] eine Gruppe von 42 Freiwilligen bezogen auf ihre Sonnencreme-Nutzung am Strand untersuchten und dabei feststellten, dass die von den Probanden:innen aufgetragene Sonnencreme nicht leitliniengerecht, sondern dünner aufgetragen wurde. Im Durchschnitt betrug die Auftragsdicke $0,5 \text{ mg cm}^{-2}$. Gründe für das dünne Auftragen der Sonnencreme waren die Kosten für den Erwerb der Sonnencreme und die Tatsache, dass eine dicke Schicht von Sonnencreme begünstigt, dass Sand an der Haut kleben bleibt [8]. Wulf HC et al. [115] ergänzten als weitere Begründung für das dünnere Auftragen der Sonnencreme, dass Menschen sich hierfür entscheiden, um eine schnellere Absorption der Sonnencreme zu begünstigen. Des Weiteren spielt auch hier der Wunsch sich zu bräunen eine wichtige Rolle [115]. Diese Punkte erklären, weshalb in mehreren der eingeschlossenen Studien in unserer Metaanalyse, die Nutzung von Sonnencreme unter alltäglichen und nicht kontrollierten Bedingungen den Vitamin D-Status entweder nicht veränderte oder diesen sogar steigerte.

Sonnencreme verliert über den Tag an Wirkung:

Auf Basis der herausgearbeiteten Daten war es offensichtlich, dass unter realen alltäglichen Bedingungen das Auftragen von Sonnencreme in der empfohlenen Schichtdicke im Laufe des Tages durch mehrere Faktoren an Wirkung abnimmt. Eine warme Umgebung und körperliche Aktivität regen die Schweißdrüsen und deren Produktion zur Abkühlung des Körpers an, und durch die Schweißbildung verliert die Sonnencreme bzw. der in der Sonnencreme enthaltene SPF an Wirkung. Ein weiterer Faktor, der ebenfalls für eine Abschwächung der Wirkung sorgt, war neben dem Baden auch das Abtrocknen mit einem Handtuch. In keiner der in unserer Metaanalyse eingeschlossenen Studien wurde das Wiederauftragen von Sonnencreme thematisiert oder dokumentiert, was ebenfalls mit einer Limitation einhergeht. Bei einer abgeschwächten Schutzwirkung der Sonnencreme mangels Wiederauftragens, können Probanden:innen trotz Sonnencreme-Applikation eine ausreichende 25-Hydroxyvitamin D-Serumkonzentration erreichen. Unabhängig davon, ob es sich bei der Sonnencreme um eine

organische oder anorganische handelte, konnte in Studien, die eine Sonnencreme mit dem SPF von 8 einsetzten, gezeigt werden, dass ein umfassender Schutz der Sonnencreme nach 8 Stunden aufgehoben wurde [10]. Dieses Forschungsergebnis zeigt, dass die effektive Blockade der UVB-Strahlen selbst bei einer empfohlenen Schichtdicke von 2 mg cm^{-2} partiell aufgehoben werden kann, sofern kein wiederholtes Auftragen von Sonnencreme erfolgt. Infolgedessen ist es für UVB-Strahlen möglich, in die Haut einzudringen und die kutane Vitamin D-Biosynthese anzuregen.

UVA- und UVB-Schutzanteil in Sonnencreme und Sonnencreme-Kennzeichnung:

Es sei erwähnt, dass in keiner der untersuchten Studien der Anteil an UVA- und UVB-Schutz in den verwendeten Sonnencremen klassifiziert oder die Kennzeichnung auf den Sonnencremen beschrieben wurde. Beide Aspekte sind Störfaktoren innerhalb der eingeschlossenen Studien und beeinflussen das Ergebnis unserer Metaanalyse. Es existieren Sonnencremes mit der Kennzeichnung „wasserfest“ oder „extra wasserfest“. Sowohl die Kennzeichnung „wasserfest“ als auch „extra wasserfest“ bedeuten keineswegs, dass ein restloser Schutz nach dem Baden vorhanden ist. So ist eine erneute Applikation notwendig [97]. Möglicherweise animiert die Wasserfestigkeit der Sonnencreme dennoch manche Menschen dazu, ein Wiederauftragen zu unterlassen bzw. zu vernachlässigen, was wiederum in einem unvollständigen UV-Schutz der Haut resultiert, der mit einem, wie bereits im oberen Abschnitt erwähnt, Anstieg der 25-Hydroxyvitamin D₃-Serumkonzentration einhergeht. Bezüglich des eindeutigen UVA- und UVB-Schutzumfangs wäre eine eindeutige Spezifizierung von großer Wichtigkeit gewesen, da die Studien auf unterschiedlichen Kontinenten stattfanden. Je nach Land unterliegen die Inhaltsstoffe von Sonnencreme unterschiedlichen Vorgaben, wodurch der Anteil an UVA- und UVB-Schutz variieren kann. Die Kenntnis der jeweiligen Anteile in den Sonnencremes ist wichtig, um die Forschungsfrage zu beantworten. Young AR et al. zeigten in ihrer Studie, die im Frühjahr für eine Woche auf Teneriffa stattfand, dass eine Sonnencreme mit einem hohen UVA-Schutz und einem niedrigen UVB-Schutz sich sogar positiv auf den Vitamin D-Status auswirkt [116]. Eine mögliche Erklärung dieses Phänomens ist, dass durch den niedrigen UVB-Schutz mehr UVB-Strahlung die Haut passieren konnte und die kutane Vitamin D-Biosynthese anregte [113]. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Probanden:innen in den eingeschlossenen Studien unserer Metaanalyse ebenfalls Sonnencreme mit unzureichenden UVB-Schutz wählten. Das geringe Maß an UVB-Schutz in solchen Sonnencremes kann irrtümlich dazu geführt haben, dass man annimmt, dass die Haut ausreichend vor UVB-

Strahlen geschützt ist, was zu längerer und häufigerer UVB-Exposition führen kann. Als Resultat zeigte sich ein Anstieg der 25-Hydroxyvitamin D₃-Serumkonzentration.

Sonnencreme-Nutzung bei Kindern:

Um den Einfluss der Anwendung von Sonnencreme auf die kutane Vitamin D-Biosynthese bei Kindern zu untersuchen, wurden ebenfalls Studien konzipiert. McVey, 2019 untersuchte im Rahmen seiner Studie auch die Nutzung von Sonnencreme in Bezug auf den Vitamin D-Status bei Kindern. Er zeigte in seiner Studie eine positive Korrelation zwischen den Vitamin D-Werten bei den Kindern, die Sonnencreme benutzten gegenüber jenen Kindern, die keine Sonnencreme benutzten. Dementsprechend offenbarte er, dass die Nutzung von Sonnencreme einen positiven Effekt auf den Vitamin D-Status bei Kindern hat. Die Autoren:innen kamen zu der Annahme, dass Kinder, die Sonnencreme auftrugen, bevor sie ins Freie durften, längere Aufenthalte in der Sonne hatten und somit einer höheren UVB-Exposition ausgesetzt waren. So hatten die Kinder genauso wie Erwachsene [63] [28] [40] trotz Sonnencreme-Anwendung einen adäquaten Vitamin D-Spiegel. Bestätigt wurde diese Annahme durch die Mütter selbst. Sie berichteten, dass die Kinder nichts an der Sonnencreme-Applikation aussetzen hatten, wenn sie sich im Anschluss auch für längere Zeit im Freien aufhalten durften [69]. Störfaktoren in dieser Kohortenstudie waren neben der Einnahme von Vitamin D-Präparaten auch Limitationen wie eine verlängerte UVB-Exposition und unsachgemäße Anwendung der Sonnencreme. Ferner fanden Robinson et al. mit ihrer Studie, die den Fokus auf Sonnenschutz legte, heraus, dass Eltern beim Auftragen von Sonnencreme bei ihren Kindern Körperstellen wie beispielsweise die Ohren, den Nacken, die Füße und Beine, ausließen [85]. Das Aussparen von Körperarealen kann trotz Protektion anderer Körperareale mittels Sonnencreme dafür sorgen, dass eine ausreichende kutane Vitamin D-Biosynthese stattfindet. Eine weitere Studie aus dem Jahr 1966 zeigte, dass bei sehr wenigen Kindern, zusätzlich zu den oben genannten Limitationen, nach dem Schwimmen ein erneutes Auftragen von Sonnencreme erfolgte [114]. Durch diese Limitationen wurde unsere Hypothese abgelehnt.

Niedrige UVB-Dosis auf geringer Fläche ungeschützter Haut sichert adäquate Vitamin D-Werte:

Die Berücksichtigung aller genannten Komponenten erleichtert das Verständnis darüber, weshalb ein Teil der eingeschlossenen Studien zu der Aussage kam, dass die Nutzung von Sonnencreme einen positiven Einfluss auf die kutane Vitamin D-Biosynthese hat. Bogh et al. zeigten in ihrer randomisiert-kontrollierten Studie, dass bereits eine niedrige UVB-Dosis auf ungeschützten Körperarealen völlig ausreichend war, um adäquate Vitamin D-Werte zu si-

chern [12]. Ein Maximum an der kutanen Vitamin D-Biosynthese kann erreicht werden, wenn 24% - 25% der Körperfläche einer UVB-Exposition ausgesetzt war [13]. Die Vorgehensweise in der Studie belegt, dass bereits bei 6% Körperfläche (entspricht Gesicht und Händen), die einer UVB-Exposition ausgesetzt war, eine ausreichende Vitamin D-Biosynthese ermöglicht [13]. Das bedeutet hinsichtlich der Frage, ob Sonnencremeanwendung zu einem Vitamin D-Mangel führt, dass wenige Körperareale, die einer UVB-Exposition ausgesetzt sind, dennoch ausreichen, um eine effiziente kutane Vitamin D-Biosynthese zu gewährleisten. Zum besseren Verständnis: Sobald im Alltag Sonnencreme aufgetragen wird, jedoch ein gewisser Bereich, ungeachtet der Schichtdicke und des SPF, ausgespart wird, besteht keine oder nur eine geringe Reduktion der kutanen Vitamin D-Biosynthese [114].

Keine Assoziation zwischen Sonnencreme-Applikation und der 25-Hydroxyvitamin D \square -Serumkonzentration

Al-Mutairi, 2012 [3] und Knight, 2017 [56] hatten neben Van Deventer, 2018 [107] einen Odd Ratio, der besagt, dass keine Auswirkung von Sonnencreme-Applikation auf die 25-Hydroxyvitamin D \square -Serumkonzentration besteht. Al-Mutairi, 2012 thematisierte bereits das Thema religiöser weiblicher Kleidung (Ganzkörperbedeckung) im Islam als mögliche Ursache für eine Verfälschung der Ergebnisse. Auch die Limitation hinsichtlich der Methodik und der ungewissenhaften Dokumentation der Probanden:innen über ihre Sonnencremenutzung führte zu einer Verzerrung der Ergebnisse. Ein gemeinsamer Schwachpunkt der Studien von Al-Mutairi, 2012 und Knight, 2017 war auch, dass die Sonnencremenutzung lediglich erfragt wurde, und dass nur eine einmalige Bestimmung der 25-Hydroxyvitamin D \square -Serumkonzentration erfolgte. Darüber hinaus untersuchten Al-Mutairi, 2012 und Knight, 2017 eine multiethnische Population (Fitzpatrick Hauttyp I-VI). Somit war die Fragestellung, ob die Sonnencreme-Applikation eine Wirkung auf die 25-Hydroxyvitamin D \square -Serumkonzentration hat, schwierig zu beantworten, da je nach Fitzpatrick-Hauttyp die Sonnencreme-Applikation variiert.

Wie realistisch sind die Aussagen „kontinuierlich/konsequent“ und „nie“?

Ein beständiges Thema bei der Untersuchung der 14 eingeschlossenen Studien war die Frage nach der kontinuierlichen bzw. konsequenten Applikation von Sonnencreme. In 9 von 14 Studien wurde die konsequente Nutzung von Sonnencreme erfragt, jedoch stellt sich die Frage, wie realistisch die Angaben der Probanden:innen sind. Gleiches gilt für die Aussagen, dass eine Sonnencreme-Anwendung nie stattfand. Innerhalb der Subgruppe „konsequente Sonnencreme-Nutzung“ befinden sich unterschiedliche Studien mit unterschiedlichen Studientypen

und mit unterschiedlicher Methodik. Ein Teil der Studien bat die Probanden:innen, die Sonnencreme-Applikation zu dokumentieren und ein Tagebuch zu führen, während andere Studien sich lediglich auf die Aussagen der Probanden:innen verließen, inwiefern sie sich daran erinnern können, ob die Sonnencreme-Applikation kontinuierlich/konsequent oder nie erfolgte. Das Verständnis der Vorgehensweise mancher Studien ließ Zweifel aufkommen, wie zuverlässig bzw. realistisch die Aussagen hinsichtlich „konsequent“ und „nie“ sind. Als Beispiel eignet sich die Studie von Al-Mutairi, 2012. In dieser Studie wurde die Sonnencreme-Applikation der vergangenen zwei Jahre erfragt, jedoch wurde hierfür kein Tagebuch geführt, stattdessen war die Studie allein auf die Erinnerungen der Probanden:innen angewiesen. Dass die Probanden:innen sich explizit an alle Tage und Aktivitäten in den vergangenen zwei Jahren erinnern können, ist ausgeschlossen und bestärkt die Position, dass ohne gewissenhafte Dokumentation der Sonnencreme-Applikation keine realistische Aussage zur Häufigkeit der Applikation gegeben werden kann. Ein anderes Beispiel sind die Studien von Matsuoka, 1988 und Macdonald, 2011. In diesen Studien wurde die Sonnencreme-Applikation „immer“ dokumentiert. Damit ist jedoch nicht bewiesen, dass die Angaben in den Tagebüchern lückenfrei sind. Es geht aus der Dokumentation nicht hervor, ob z.B. Zeiträume dabei waren, in denen sich die Probanden:innen ohne Sonnenschutz in der Sonne befanden, da sie nicht dazu aufgefordert wurden, vergessene Applikationen zu notieren. Daraus ergibt sich, dass die Angaben „kontinuierlich/konsequent“ und „nie“ in den 14 eingeschlossenen Studien nicht realistisch sind und somit zu erheblichen Limitationen führen, die das Gesamtergebnis beeinträchtigen.

Die bisherigen Erkenntnisse der Forschung deuten darauf hin, dass die kutanen Vitamin-D-Biosynthese-Prozesse durch die Anwendung von Sonnenschutzmitteln beeinträchtigt werden können, was bei adäquater Applikation zu inadäquaten Vitamin-D-Spiegeln führen kann.

Die statistische Auswertung von insgesamt 14 Studien in Form einer Metaanalyse zeigt aufgrund zahlreicher Limitationen und damit einhergehender schlechter Qualität hingegen, dass kein Zusammenhang zwischen der Nutzung von Sonnencreme und dem Entstehen eines Vitamin D-Mangels besteht. Diskutiert wurden alle nennenswerten Komponenten, die zu diesem Ergebnis führten, und es wurde nach Erklärungen und Zusammenhängen gesucht, die die Diversität und die Heterogenität unter den einzelnen eingeschlossenen Studien beschreiben. Trotz Benennung und Erklärung aller Aspekte bleibt es eine lohnende Aufgabe für zukünftige Untersuchungen, mehr randomisiert-kontrollierte Studien zu dieser Forschungsfrage durchzuführen. Hierbei ist es wichtig, dass die Probanden:innen vor der Studie über die leitliniengerechte Anwendung von Sonnencreme aufgeklärt werden. Die globale Erderwärmung sorgt

zunehmend für mehr sonnige und warme Tage und geht mit einer vermehrten Freizeitaktivität im Freien einher. Somit gewinnt die Sonnencreme-Nutzung eine umso wichtigere Rolle und mit ihr die Auswirkung auf die kutane Vitamin D-Biosynthese.

Aktuelle Studien zu dieser Forschungsfrage sind auch wichtig in Anbetracht der Tatsache, dass heutzutage andere Sonnencreme vorhanden, verkauft und angewendet wird als in den vergangenen Jahren. Das erschwert eine zeitgemäße Schlussfolgerung.

Literaturverzeichnis

1. Adams JS, Hewison M (2010) Update in Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 95:471–478
2. Akhtar T, Aggarwal R, Jain SK (2019) Serum Vitamin D Level in Patients with Coronary Artery Disease and Association with Sun Exposure: Experience from a Tertiary Care, Teaching Hospital in India. *Adv Med* 2019:6823417
3. Al-Mutairi N, Issa BI, Nair V (2012) Photoprotection and vitamin D status: a study on awareness, knowledge and attitude towards sun protection in general population from Kuwait, and its relation with vitamin D levels. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 78:342–349
4. Anderson PH, May BK, Morris HA (2003) Vitamin D metabolism: new concepts and clinical implications. *Clin Biochem Rev* 24:13–26
5. Autier P, Doré JF, Négrier S, Liénard D, Panizzon R, Lejeune FJ, Guggisberg D, Eggermont AM (1999) Sunscreen use and duration of sun exposure: a double-blind, randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 91:1304–1309
6. Autier P, Doré JF, Reis AC, Grivegnée A, Ollivaud L, Truchetet F, Chamoun E, Rotmensz N, Severi G, Césarini JP (2000) Sunscreen use and intentional exposure to ultraviolet A and B radiation: a double blind randomized trial using personal dosimeters. *Br J Cancer* 83:1243–1248
7. Autier P (2009) Sunscreen abuse for intentional sun exposure. *Br J Dermatol* 161 Suppl 3:40–45
8. Bech-Thomsen N, Wulf HC (1992) Sunbathers' application of sunscreen is probably inadequate to obtain the sun protection factor assigned to the preparation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 9:242–244
9. Bens G (2014) Sunscreens. *Adv Exp Med Biol* 810:429–463
10. Beyer DM, Faurschou A, Philipsen PA, Haedersdal M, Wulf HC (2010) Sun protection factor persistence on human skin during a day without physical activity or ultraviolet exposure. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 26:22–27
11. Blickle G (2019) *Methoden*. Springer, Berlin, Heidelberg. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-662-56666-4_3

12. Bogh M k. b., Schmedes A v., Philipsen P a., Thieden E, Wulf H c. (2012) A small suberythemal ultraviolet B dose every second week is sufficient to maintain summer vitamin D levels: a randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology* 166:430–433
13. Bogh MKB, Schmedes AV, Philipsen PA, Thieden E, Wulf HC (2011) Interdependence between body surface area and ultraviolet B dose in vitamin D production: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 164:163–169
14. Breitbart EW, Greinert R, Volkmer B (2006) Effectiveness of information campaigns. *Prog Biophys Mol Biol* 92:167–172
15. Cashman KD, van den Heuvel EG, Schoemaker RJ, Prévéraud DP, Macdonald HM, Arcot J (2017) 25-Hydroxyvitamin D as a Biomarker of Vitamin D Status and Its Modeling to Inform Strategies for Prevention of Vitamin D Deficiency within the Population. *Adv Nutr* 8:947–957
16. Chen TC (1999) *Photobiology of Vitamin D*. Humana Press, Totowa, NJ. URL: https://doi.org/10.1007/978-1-4757-2861-3_2
17. Cheng JB, Motola DL, Mangelsdorf DJ, Russell DW (2003) De-orphanization of Cytochrome P450 2R1: A MICROSOMAL VITAMIN D 25-HYDROXYLASE*. *Journal of Biological Chemistry* 278:38084–38093
18. Cunha N, Campos S, Serrão V (2018) Vitamin D levels in a cohort of Portuguese melanoma patients relate to time of follow-up from diagnosis, sun-exposure behaviour, and use of photoprotection. *Eur J Dermatol* 28:93–94
19. Dennis LK, Kancherla V, Snetselaar LG (2009) Adolescent attitudes towards tanning: does age matter? *Ped Health* 3:565–578
20. Diehl K, Görig T, Greinert R, Breitbart EW, Schneider S (2019) Trends in Tanning Bed Use, Motivation, and Risk Awareness in Germany: Findings from Four Waves of the National Cancer Aid Monitoring (NCAM). *Int J Environ Res Public Health* 16:E3913
21. Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, Barbagallo M (2021) Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment. *Metabolites* 11:255
22. D’Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T (2013) UV radiation and the skin. *Int J Mol Sci* 14:12222–12248
23. Dötsch J (2014) Vitamin-D-Stoffwechsel. *Pädiatrie up2date* 09:343–352

24. Downs CA, Kramarsky-Winter E, Segal R, Fauth J, Knutson S, Bronstein O, Ciner FR, Jeger R, Lichtenfeld Y, Woodley CM, Pennington P, Cadenas K, Kushmaro A, Loya Y (2016) Toxicopathological Effects of the Sunscreen UV Filter, Oxybenzone (Benzophenone-3), on Coral Planulae and Cultured Primary Cells and Its Environmental Contamination in Hawaii and the U.S. Virgin Islands. *Arch Environ Contam Toxicol* 70:265–288
25. Downs CA, DiNardo JC, Stien D, Rodrigues AMS, Lebaron P (2021) Benzophenone Accumulates over Time from the Degradation of Octocrylene in Commercial Sunscreen Products. *Chem Res Toxicol* 34:1046–1054
26. European Commission. Directorate General for Health and Food Safety. (2018) Opinion on titanium dioxide (nano form) as UV-filter in sprays. Publications Office, LU
27. Faurschou A, Beyer DM, Schmedes A, Bogh MK, Philipsen PA, Wulf HC (2012) The relation between sunscreen layer thickness and vitamin D production after ultraviolet B exposure: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol* 167:391–395
28. Fayet-Moore F, Brock KE, Wright J, Ridges L, Small P, Seibel MJ, Conigrave AD, Mason RS (2019) Determinants of vitamin D status of healthy office workers in Sydney, Australia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 189:127–134
29. Fuss CT, Fassnacht M (2020) Vitamin D – Ein kritischer Blick auf die Studienlage. *Dtsch Med Wochenschr* 145:135–139
30. 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. *Eur J Cancer* 41:45–60
31. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC (2009) Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann Epidemiol* 19:468–483
32. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, Abdel-Rahman O, Abdelalim A, Abdoli A, Abdollahpour I, Abdulle ASM, Abebe ND, Abraha HN, Abu-Raddad LJ, Abualhasan A, Adedeji IA, Advani SM, Afarideh M, Afshari M, Aghaali M, Agius D, Agrawal S, Ahmadi A, Ahmadian E, Ahmadpour E, Ahmed MB, Akbari ME, Akinyemiju T, Al-Aly Z, AlAbdulKader AM, Alahdab F, Alam T, Alamene GM, Alemnew BTT, Alene KA, Alinia C, Alipour V, Aljunid SM, Bakeshei FA, Almadi MAH, Almasi-Hashiani A, Alsharif U, Alsowaidi S, Alvis-Guzman N, Amini E, Amini S, Amoako YA, Anbari Z, Anber NH, Andrei CL, Anjomshoa M, Ansari F, Ansariadi A, Appiah SCY, Arab-Zozani M, Arabloo J, Arefi Z, Aremu O, Areri HA, Artaman A, Asayesh H, Asfaw ET, Ashagre AF, Assadi R, Ataeinia B, Atalay HT, Ataro Z, Atique S, Ausloos M, Avila-Burgos L, Avokpaho EFGA, Awasthi A, Awoke N, Ayala Quintanilla BP, Ayanore MA, Ayele HT, Babae E, Bacha U, Badawi A, Bagherzadeh M, Bagli E, Balakrishnan S, Balouchi A, Bärnighausen TW, Battista RJ, Behzadifar M, Behzadifar M, Bekele BB, Belay YB, Belayneh YM, Berfield KKS, Berhane A, Bernabe E, Beuran M, Bhakta N, Bhattacharyya K, Biadgo B, Bijani A, Bin Sayeed MS, Birungi C, Bisignano C, Bitew H, Bjørge

T, Bleyer A, Bogale KA, Bojia HA, Borzì AM, Bosetti C, Bou-Orm IR, Brenner H, Brewer JD, Briko AN, Briko NI, Bustamante-Teixeira MT, Butt ZA, Carreras G, Carro JJ, Carvalho F, Castro C, Castro F, Catalá-López F, Cerin E, Chaiah Y, Chanie WF, Chattu VK, Chaturvedi P, Chauhan NS, Chehraz M, Chiang PP-C, Chichiabellu TY, Chido-Amajuoyi OG, Chimed-Ochir O, Choi J-YJ, Christopher DJ, Chu D-T, Constant M-M, Costa VM, Crocetti E, Crowe CS, Curado MP, Dahlawi SMA, Damiani G, Darwish AH, Daryani A, das Neves J, Demeke FM, Demis AB, Demissie BW, Demoz GT, Denova-Gutiérrez E, Derakhshani A, Deribe KS, Desai R, Desalegn BB, Desta M, Dey S, Dharmaratne SD, Dhimal M, Diaz D, Dinberu MTT, Djalalinia S, Doku DT, Drake TM, Dubey M, Dubljanin E, Duken EE, Ebrahimi H, Effiong A, Eftekhari A, El Sayed I, Zaki MES, El-Jaafary SI, El-Khatib Z, Elemineh DA, Elkout H, Ellenbogen RG, Elsharkawy A, Emamian MH, Endalew DA, Endries AY, Eshrati B, Fadhil I, Fallah Omrani V, Faramarzi M, Farhangi MA, Farioli A, Farzadfar F, Fentahun N, Fernandes E, Feyissa GT, Filip I, Fischer F, Fisher JL, Force LM, Foroutan M, Freitas M, Fukumoto T, Futran ND, Gallus S, Gankpe FG, Gayesa RT, Gebrehiwot TT, Gebremeskel GG, Gedefaw GA, Gelaw BK, Geta B, Getachew S, Gezae KE, Ghafourifard M, Ghajar A, Ghashghaee A, Gholamian A, Gill PS, Ginindza TTG, Girmay A, Gizaw M, Gomez RS, Gopalani SV, Gorini G, Goulart BNG, Grada A, Ribeiro Guerra M, Guimaraes ALS, Gupta PC, Gupta R, Hadkhale K, Haj-Mirzaian A, Haj-Mirzaian A, Hamadeh RR, Hamidi S, Hanfore LK, Haro JM, Hasankhani M, Hasanzadeh A, Hassen HY, Hay RJ, Hay SI, Henok A, Henry NJ, Herteliu C, Hidru HD, Hoang CL, Hole MK, Hoogar P, Horita N, Hosgood HD, Hosseini M, Hosseinzadeh M, Hostiuc M, Hostiuc S, Househ M, Husseini MM, Ileanu B, Ilic MD, Innos K, Irvani SSN, Iseh KR, Islam SMS, Islami F, Jafari Balalami N, Jafarinia M, Jahangiry L, Jahani MA, Jahanmehr N, Jakovljevic M, James SL, Javanbakht M, Jayaraman S, Jee SH, Jenabi E, Jha RP, Jonas JB, Jonnagaddala J, Joo T, Jungari SB, Jürisson M, Kabir A, Kamangar F, Karch A, Karimi N, Karimian A, Kasaeian A, Kasahun GG, Kassa B, Kassa TD, Kassaw MW, Kaul A, Keiyoro PN, Kelbore AG, Kerbo AA, Khader YS, Khalilarjmandi M, Khan EA, Khan G, Khang Y-H, Khatab K, Khater A, Khayamzadeh M, Khazaei-Pool M, Khazaei S, Khoja AT, Khosravi MH, Khubchandani J, Kianipour N, Kim D, Kim YJ, Kisa A, Kisa S, Kissimova-Skarbek K, Komaki H, Koyanagi A, Krohn KJ, Bicer BK, Kugbey N, Kumar V, Kuupiel D, La Vecchia C, Lad DP, Lake EA, Lakew AM, Lal DK, Lami FH, Lan Q, Lasrado S, Lauriola P, Lazarus JV, Leigh J, Leshargie CT, Liao Y, Limenih MA, Listl S, Lopez AD, Lopukhov PD, Lunevicius R, Madadin M, Magdeldin S, El Razek HMA, Majeed A, Maleki A, Malekzadeh R, Manafi A, Manafi N, Manamo WA, Mansourian M, Mansournia MA, Mantovani LG, Maroufizadeh S, Martini SMS, Mashamba-Thompson TP, Massenburg BB, Maswabi MT, Mathur MR, McAlinden C, McKee M, Meheretu HAA, Mehrotra R, Mehta V, Meier T, Melaku YA, Meles GG, Meles HG, Melese A, Melku M, Memiah PTN, Mendoza W, Menezes RG, Merat S, Meretoja TJ, Mestrovic T, Miazgowski B, Miazgowski T, Mihretie KMM, Miller TR, Mills EJ, Mir SM, Mirzaei H, Mirzaei HR, Mishra R, Moazen B, Mohammad DK, Mohammad KA, Mohammad Y, Darwesh AM, Mohammadbeigi A, Mohammadi H, Mohammadi M, Mohammadian M, Mohammadian-Hafshejani A, Mohammadoo-Khorasani M, Mohammadpourhodki R, Mohammed AS, Mohammed JA, Mohammed S, Mohebi F, Mokdad AH, Monasta L, Moodley Y, Moosazadeh M, Moossavi M, Moradi G, Moradi-Joo M, Moradi-Lakeh M, Moradpour F, Morawska L, Morgado-da-Costa J, Morisaki N, Morrison SD, Mosapour A, Mousavi SM, Muche AA, Muhammed OSS, Musa J, Nabhan AF, Naderi M, Nagarajan AJ, Nagel G, Nahvijou A, Naik G, Najafi F, Naldi L, Nam HS, Nasiri N, Nazari J, Negoi I, Neupane S, Newcomb PA, Nggada HA, Ngunjiri JW, Nguyen CT, Nikniaz L, Ningrum DNA, Nirayo YL, Nixon MR, Nnaji CA, Nojomi M, Nosratnejad S,

- Shiadeh MN, Obsa MS, Ofori-Asenso R, Ogbo FA, Oh I-H, Olagunju AT, Olagunju TO, Oluwasanu MM, Omonisi AE, Onwujekwe OE, Oommen AM, Oren E, Ortega-Altamirano DDV, Ota E, Otstavnov SS, Owolabi MO, P A M, Padubidri JR, Pakhale S, Pakpour AH, Pana A, Park E-K, Parsian H, Pashaei T, Patel S, Patil ST, Pennini A, Pereira DM, Piccinelli C, Pillay JD, Pirestani M, Pishgar F, Postma MJ, Pourjafar H, Pourmalek F, Pourshams A, Prakash S, Prasad N, Qorbani M, Rabiee M, Rabiee N, Radfar A, Rafiei A, Rahim F, Rahimi M, Rahman MA, Rajati F, Rana SM, Raoofi S, Rath GK, Rawaf DL, Rawaf S, Reiner RC, Renzaho AMN, Rezaei N, Rezapour A, Ribeiro AI, Ribeiro D, Ronfani L, Roro EM, Roshandel G, Rostami A, Saad RS, Sabbagh P, Sabour S, Saddik B, Safiri S, Sahebkar A, Salahshoor MR, Salehi F, Salem H, Salem MR, Salimzadeh H, Salomon JA, Samy AM, Sanabria J, Santric Milicevic MM, Sartorius B, Sarveazad A, Sathian B, Satpathy M, Savic M, Sawhney M, Sayyah M, Schneider IJC, Schöttker B, Sekerija M, Sepanlou SG, Sepehrimanesh M, Seyedmousavi S, Shaahmadi F, Shabaninejad H, Shahbaz M, Shaikh MA, Shamshirian A, Shamsizadeh M, Sharafi H, Sharafi Z, Sharif M, Sharifi A, Sharifi H, Sharma R, Sheikh A, Shirkoohi R, Shukla SR, Si S, Siabani S, Silva DAS, Silveira DGA, Singh A, Singh JA, Sisay S, Sitas F, Sobngwi E, Soofi M, Soriano JB, Stathopoulou V, Sufiyan MB, Tabarés-Seisdedos R, Tabuchi T, Takahashi K, Tamtaji OR, Tarawneh MR, Tassew SG, Taymoori P, Tehrani-Banihashemi A, Temsah M-H, Temsah O, Tesfay BE, Tesfay FH, Teshale MY, Tessema GA, Thapa S, Tlaye KG, Topor-Madry R, Tovani-Palone MR, Traini E, Tran BX, Tran KB, Tsadik AG, Ullah I, Uthman OA, Vacante M, Vaezi M, Varona Pérez P, Veisani Y, Vidale S, Violante FS, Vlassov V, Vollset SE, Vos T, Vosoughi K, Vu GT, Vujcic IS, Wabinga H, Wachamo TM, Wagnew FS, Waheed Y, Weldegebreal F, Weldesamuel GT, Wijeratne T, Wondafrash DZ, Wonde TE, Wondmieneh AB, Workie HM, Yadav R, Yadegar A, Yadollahpour A, Yaseri M, Yazdi-Feyzabadi V, Yeshaneh A, Yimam MA, Yimer EM, Yisma E, Yonemoto N, Younis MZ, Yousefi B, Yousefifard M, Yu C, Zabeh E, Zadnik V, Moghadam TZ, Zaidi Z, Zamani M, Zandian H, Zangeneh A, Zaki L, Zendejdel K, Zenebe ZM, Zewale TA, Ziapour A, Zodpey S, Murray CJL (2019) Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 5:1749–1768
33. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhattoa HP (2020) Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients* 12:E988
34. Greenspoon J, Ahluwalia R, Juma N, Rosen CF (2013) Allergic and photoallergic contact dermatitis: a 10-year experience. *Dermatitis* 24:29–32
35. Greinert R, Breitbart EW, Mohr P, Volkmer B (2014) Health initiatives for the prevention of skin cancer. *Adv Exp Med Biol* 810:485–499
36. Gröber U, Holick MF (2019) Diabetes Prevention: Vitamin D Supplementation May Not Provide Any Protection If There Is No Evidence of Deficiency! *Nutrients* 11:E2651
37. Gröber U, Holick MF (2022) The coronavirus disease (COVID-19) - A supportive approach with selected micronutrients. *Int J Vitam Nutr Res* 92:13–34

38. Gupta A, Avci P, Dai T, Huang Y-Y, Hamblin MR (2013) Ultraviolet Radiation in Wound Care: Sterilization and Stimulation. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2:422–437
39. Gupta V, Sharma VK (2019) Skin typing: Fitzpatrick grading and others. *Clin Dermatol* 37:430–436
40. Hansen L, Tjønneland A, Køster B, Brot C, Andersen R, Lundqvist M, Christensen J, Olsen A (2016) Sun Exposure Guidelines and Serum Vitamin D Status in Denmark: The StatusD Study. *Nutrients* 8:E266
41. Hattapornsawan Y, Pangsuan S, Ongphiphadhanakul B, Udomsubpayakun U (2012) Prevalence of vitamin D deficiency in nurses at the Royal Irrigation Hospital. *J Med Assoc Thai* 95:1569–1574
42. Heerfordt I, Philipsen P, Larsen B, Wulf H (2017) Long-term Trend in Sunscreen Use among Beachgoers in Denmark. *Acta Derm Venerol* 97:1202–1205
43. Holick MF (1994) McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D--new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 60:619–630
44. Holick MF (2004) Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 80:1678S–88S
45. Holick MF (2007) Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357:266–281
46. Holick MF (2007) Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging* 24:1017–1029
47. Holick MF, Chen TC (2008) Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 87:1080S–6S
48. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM, Endocrine Society (2011) Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96:1911–1930
49. Holick MF (2016) Biological Effects of Sunlight, Ultraviolet Radiation, Visible Light, Infrared Radiation and Vitamin D for Health. *Anticancer Res* 36:1345–1356
50. Holick MF (2017) The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 18:153–165
51. Holick MF (2020) Sunlight, UV Radiation, Vitamin D, and Skin Cancer: How Much Sunlight Do We Need? *Adv Exp Med Biol* 1268:19–36

52. Jomaa H (2019) Vitamin D. Springer, Berlin, Heidelberg. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-662-48986-4_3266
53. Jüni P, Altman DG, Egger M (2001) Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ* 323:42–46
54. Karlsson I, Vanden Broecke K, Mårtensson J, Goossens A, Börje A (2011) Clinical and experimental studies of octocrylene's allergenic potency. *Contact Dermatitis* 64:343–352
55. Keegan R-JH, Lu Z, Bogusz JM, Williams JE, Holick MF (2013) Photobiology of vitamin D in mushrooms and its bioavailability in humans. *Dermatoendocrinol* 5:165–176
56. Knight JA, Wong J, Cole DEC, Lee TK, Parra EJ (2017) Predictors of 25-Hydroxyvitamin D Concentration Measured at Multiple Time Points in a Multiethnic Population. *Am J Epidemiol* 186:1180–1193
57. Kockott D, Herzog B, Reichrath J, Keane K, Holick MF (2016) New Approach to Develop Optimized Sunscreens that Enable Cutaneous Vitamin D Formation with Minimal Erythema Risk. *PLoS One* 11:
58. Krishnan R, Nordlund TM (2008) Fluorescence dynamics of three UV-B sunscreens. *J Fluoresc* 18:203–217
59. Lademann J, Patzelt A, Zastrow L, Meinke M, Darvin M, Knorr F (2018) Hautkrebsprävention und Sonnenschutzcreme: ein Update. *Akt Dermatol* 44:49–52
60. Lehmann B, Querings K, Reichrath J (2004) Neue Aspekte zur Bedeutung des Vitamin-D3-Stoffwechsels in der Haut. *Hautarzt* 55:446–452
61. Leiter U, Keim U, Garbe C (2020) Epidemiology of Skin Cancer: Update 2019. *Adv Exp Med Biol* 1268:123–139
62. Lim HW, Arellano-Mendoza M-I, Stengel F (2017) Current challenges in photoprotection. *J Am Acad Dermatol* 76:S91–S99
63. Macdonald HM, Mavroei A, Aucott LA, Diffey BL, Fraser WD, Ormerod AD, Reid DM (2011) Skin color change in Caucasian postmenopausal women predicts summer-winter change in 25-hydroxyvitamin D: findings from the ANSAViD cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 96:1677–1686
64. Mad P, Felder-Puig R, Gartlehner G (2008) Randomisiert kontrollierte Studien. *Wien Med Wochenschr* 158:234–239
65. Marks R, Foley PA, Jolley D, Knight KR, Harrison J, Thompson SC (1995) The effect of regular sunscreen use on vitamin D levels in an Australian population. Results of a randomized controlled trial. *Arch Dermatol* 131:415–421

66. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF (1987) Sunscreens suppress cutaneous vitamin D₃ synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 64:1165–1168
67. Matsuoka LY, Wortsman J, Hanifan N, Holick MF (1988) Chronic sunscreen use decreases circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. A preliminary study. *Arch Dermatol* 124:1802–1804
68. McEntyre J, Lipman D (2001) PubMed: bridging the information gap. *CMAJ* 164:1317–1319
69. McVey MK, Geraghty AA, O'Brien EC, Kilbane MT, Crowley RK, Twomey PJ, McKenna MJ, McAuliffe FM (2019) An exploratory analysis of associations of diet, sun exposure, and body composition with 25OHD at five years of age: Findings from the ROLO Kids Study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 188:111–116
70. Minisola S, Cianferotti L, Biondi P, Cipriani C, Fossi C, Franceschelli F, Giusti F, Leoncini G, Pepe J, Bischoff-Ferrari HA, Brandi ML (2017) Correction of vitamin D status by calcidiol: pharmacokinetic profile, safety, and biochemical effects on bone and mineral metabolism of daily and weekly dosage regimens. *Osteoporos Int* 28:3239–3249
71. Mozołowski W (1939) Jäccaron;drzej Sniadecki (1768–1838) on the Cure of Rickets. *Nature* 143:121–121
72. Narla S, Lim HW (2020) Sunscreen: FDA regulation, and environmental and health impact. *Photochem Photobiol Sci* 19:66–70
73. Norman AW (1998) Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. *Am J Clin Nutr* 67:1108–1110
74. Norman AW (2008) From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 88:491S–499S
75. Ojeda D, Cabezón M, Agurto M, Oviedo S, Vega C, Daza X, Demetrio B, Carrasco C, Cisternas P (2019) [Vitamin D levels among anesthesiologists and other physicians]. *Rev Med Chil* 147:1415–1422
76. Osterwalder U, Surber C (2022) [Characterization of sun protection performance: Quo vadis?]. *Hautarzt* 73:276–282
77. Quack Lötscher K (2015) Auswirkungen der Vitamin-D-Versorgung in der Schwangerschaft auf die Gesundheit der Mutter. *Gynäkologe* 48:369–371
78. Querings K, Girndt M, Geisel J, Georg T, Tilgen W, Reichrath J (2006) 25-hydroxyvitamin D deficiency in renal transplant recipients. *J Clin Endocrinol Metab* 91:526–529

79. Raimondi S, Suppa M, Gandini S (2020) Melanoma Epidemiology and Sun Exposure. *Acta Derm Venereol* 100:adv00136
80. Rajakumar K (2003) Vitamin D, cod-liver oil, sunlight, and rickets: a historical perspective. *Pediatrics* 112:e132-135
81. Reichrath J, Rass K (2014) Ultraviolet damage, DNA repair and vitamin D in nonmelanoma skin cancer and in malignant melanoma: an update. *Adv Exp Med Biol* 810:208–233
82. Ressing M, Blettner M, Klug SJ (2009) Systematic literature reviews and meta-analyses: part 6 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 106:456–463
83. Richter B (2006) Stärken und Limitationen von randomisierten klinischen Untersuchungen (RCT). *Diabetologie* 2:S15–S20
84. Robert Koch-Institut (2016) Vitamin-D-Status von Erwachsenen in Deutschland.
85. Robinson JK, Rigel DS, Amonette RA (2000) Summertime sun protection used by adults for their children. *J Am Acad Dermatol* 42:746–753
86. Ruszkiewicz JA, Pinkas A, Ferrer B, Peres TV, Tsatsakis A, Aschner M (2017) Neurotoxic effect of active ingredients in sunscreen products, a contemporary review. *Toxicology Reports* 4:245–259
87. Saternus R, Reichrath J (2020) Kraftwerk Sonne und Hormonfabrik Haut. *Hautarzt* 71:772–785
88. Scharla S (2006) [Relative value of plain vitamin D and of biologically active vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis]. *Z Rheumatol* 65:391–394, 396–399
89. Schlumpf M, Reichrath J, Lehmann B, Sigmundsdottir H, Feldmeyer L, Hofbauer GF, Lichtensteiger W (2010) Fundamental questions to sun protection: A continuous education symposium on vitamin D, immune system and sun protection at the University of Zürich. *Dermatoendocrinol* 2:19–25
90. Schneider LA, Neckermann V, Dezhnev P, Eigentler T (2016) Patienten schätzen ihren Hauttyp zu dunkel ein. *hautnah dermatologie* 32:28–29
91. Schneider SL, Lim HW (2019) A review of inorganic UV filters zinc oxide and titanium dioxide. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 35:442–446
92. Schneider SL, Lim HW (2019) Review of environmental effects of oxybenzone and other sunscreen active ingredients. *J Am Acad Dermatol* 80:266–271

93. Seamans KM, Cashman KD (2009) Existing and potentially novel functional markers of vitamin D status: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 89:1997S-2008S
94. Shinkyo R, Sakaki T, Kamakura M, Ohta M, Inouye K (2004) Metabolism of vitamin D by human microsomal CYP2R1. *Biochem Biophys Res Commun* 324:451–457
95. Sirois J (2021) Environmental Effects of Ultraviolet (UV) Filters. *Curr Probl Dermatol* 55:236–258
96. Spitz J (2014) Zur Bedeutung des Sonnenhormons Vitamin D in der Onkologie – ein Update. *DZO* 46:96–102
97. Stege H, Mang R (2013) Effektiver Sonnenschutz für jeden Hauttyp. *CME* 10:7–15
98. Stege H, Schwarz T (2017) Vitamin D und UV-Schutz. *Hautarzt* 68:364–367
99. Stiefel C, Schwack W (2015) Photoprotection in changing times - UV filter efficacy and safety, sensitization processes and regulatory aspects. *Int J Cosmet Sci* 37:2–30
100. Surber C, Krutmann J (2022) [Sun protection measures: more important than ever!]. *Hautarzt* 73:249–250
101. Tenny S, Hoffman MR (2022) Odds Ratio. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431098/>
102. Thieden E, Philipsen PA, Sandby-Møller J, Wulf HC (2005) Sunscreen use related to UV exposure, age, sex, and occupation based on personal dosimeter readings and sun-exposure behavior diaries. *Arch Dermatol* 141:967–973
103. Timofte D, Livadariu R, Bintintan V, Diaconu C, Ionescu L, Sandberg AA, Mariciuc DC, Dănilă R (2014) Metabolic disorders in patients operated for pancreatic cancer. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 118:392–398
104. Tsui MMP, Lam JCW, Ng TY, Ang PO, Murphy MB, Lam PKS (2017) Occurrence, Distribution, and Fate of Organic UV Filters in Coral Communities. *Environ Sci Technol* 51:4182–4190
105. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H (2010) Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 91:1255–1260
106. v. Lilienfeld-Toal H, Niederle N, Keck E (1979) Bestimmung von 24,25-Dihydroxy-Vitamin D im Serum. J.F. Bergmann-Verlag, Munich

107. van Deventer L, Kannenberg SMH, du Toit J (2018) Vitamin D status in adult patients with nonmelanoma skin cancer in Cape Town, South Africa: a cross-sectional study. *Int J Dermatol* 57:922–927
108. Vornicescu C, Ungureanu L, Şenilă SC, Vesa Ştefan C, Cosgarea R, Baican CI, Miha MC (2020) Assessment of sun-related behavior and serum vitamin D in basal cell carcinoma: Preliminary results. *Exp Ther Med* 20:187
109. Voulgaris N, Papanastasiou L, Piaditis G, Angelousi A, Kaltsas G, Mastorakos G, Kassi E (2017) Vitamin D and aspects of female fertility. *Hormones (Athens)* 16:5–21
110. Wacker M, Holick MF (2013) Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol* 5:51–108
111. Weckmann G, Chenot J-F, Reber KC Metaanalysen lesen und interpretieren: eine praktische Anleitung. 5
112. Wintzen M, Yaar M, Burbach JP, Gilchrest BA (1996) Proopiomelanocortin gene product regulation in keratinocytes. *J Invest Dermatol* 106:673–678
113. Wolf P, Krutmann J (2022) [Sunscreens of the future: challenges and opportunities]. *Hautarzt* 73:257–265
114. Wulf HC, Stender IM, Lock-Andersen J (1997) Sunscreens used at the beach do not protect against erythema: a new definition of SPF is proposed. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 13:129–132
115. Wulf HC, Philipsen PA (2020) Improving Photoprotection and Implications for 25(OH)D Formation. *Anticancer Res* 40:511–518
116. Young AR, Narbutt J, Harrison GI, Lawrence KP, Bell M, O'Connor C, Olsen P, Grysk K, Baczynska KA, Rogowski-Tylman M, Wulf HC, Lesiak A, Philipsen PA (2019) Optimal sunscreen use, during a sun holiday with a very high ultraviolet index, allows vitamin D synthesis without sunburn. *Br J Dermatol* 181:1052–1062
117. Zanello SB, Jackson DM, Holick MF (1999) An immunocytochemical approach to the study of beta-endorphin production in human keratinocytes using confocal microscopy. *Ann N Y Acad Sci* 885:85–99
118. Zittermann A, Pilz S, März W (2015) Vitamin D und Infektanfälligkeit. *Aktuel Ernährungsmed* 40:240–246
119. Randomized comparison of the effects of the vitamin D3adequate intake versus 100 mcg (4000 IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients | *Nutrition Journal* | Full Text. URL: <https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2891-3-8>

120. (PDF) REGULATION OF VITAMIN D METABOLISM BY METABOLIC STATE IN MICE AND HUMANS DISCOVERY OF MOLECULAR FACTORS REPRESSING VITAMIN D BIOACTIVATION AND INDUCING DEFICIENCY IN DIABETES. URL: https://www.researchgate.net/publication/341993576_REGULATION_OF_VITAMIN_D_METABOLISM_BY_METABOLIC_STATE_IN_MICE_AND_HUMANS_DISCOVERY_OF_MOLECULAR_FACTORS_REPRESSING_VITAMIN_D_BIOACTIVATION_AND_INDUCING_DEFICIENCY_IN_DIABETES
121. The cure of infantile rickets by artificial light and by sunlight - Alfred F. Hess, Lester J. Unger, 1921. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.3181/00379727-18-153>
122. CASR gene: MedlinePlus Genetics. URL: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/casr/>
123. Zittermann - 2022 - Vitamin D im Überblick Wissenschaftlich fundierte.pdf. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-3-662-65716-4.pdf>
124. Was ist UV-Strahlung? BfS URL: <https://www.bfs.de/DE/themen/opt/uv/einfuehrung/einfuehrung.html>
125. BVL - Sonnenschutzmittel. URL: https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/03_Verbraucherprodukte/02_Verbraucher/03_Kosmetik/06_Sonnenschutzmittel/bgs_kosmetik_sonnenschutzmittel_node.html
126. Radiation: Sun protection. URL: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/radiation-sun-protection>
127. Ottawa Hospital Research Institute. URL: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
128. manual_bewertung_sr_fuer_ll.pdf. URL: http://www.cochrane.de/sites/cochrane.de/files/uploads/manual_bewertung_sr_fuer_ll.pdf
129. manual_biasbewertung.pdf. URL: https://www.cochrane.de/sites/cochrane.de/files/uploads/manual_biasbewertung.pdf
130. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) — Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford. URL: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>
131. UV-Strahlung in Deutschland: Einflüsse des Ozonabbaus und des Klimawandels sowie Maßnahmen zum Schutz der Bevölkerung. URL: <https://www.springermedizin.de/melanom/melanom/uv-strahlung-in-deutschland-einfluesse-des-ozonabbaus-und-des-kl/16656522>

132. Radiation: Protecting against skin cancer. URL: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/radiation-protecting-against-skin-cancer>

Danksagung

Zuvorderst gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Reichrath für das interessante Dissertationsthema sowie die herausragende Betreuung und ununterbrochene Motivation. Insbesondere möchte ich mich für die interessanten Diskussionen, die wertvollen Anregungen und schließlich für die kritische Durchsicht dieser Arbeit bedanken.

Mein ausdrücklicher Dank gilt zudem meiner betreuenden Statistikerin Fr. Gudrun Wagenpfeil für die stets unkomplizierte und verlässliche Hilfe bei allen Fragen und Problemen und den zahlreichen Erklärungen zur Auswertung und Interpretation von statistischen Ergebnissen. Außerdem möchte ich mich auch beim Prof. Dr. Wagenpfeil bedanken, der bei komplizierten statistischen Angelegenheiten immer bereit war, seine Erfahrungen mitzuteilen.

Außerdem möchte ich ein großes Dankeschön an Birgit Zeiss aussprechen. Ihre exzellente großzügige Hilfsbereitschaft, diese Dissertation auf Rechtschreibung und Grammatik Korrektur zu lesen, hat maßgeblich zum Gelingen dieser beigetragen.

Bei allen meinen lieben Freunden, bei meinem Bruder und seiner Frau und natürlich bei meinen Eltern möchte ich mich ganz herzlich nicht nur für die Unterstützung, für die Geduld, aufmunternden Worte und für die Motivation während der Dissertation bedanken, sondern auch während meines gesamten Studiums. Ich bin zutiefst dankbar, dass ich all das erleben durfte.

