

Aus dem Bereich Klinische Medizin
Fachrichtung Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Sonnencremenutzung und Risiko für malignes Melanom:
Metaanalyse und systematischer Review**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2025

vorgelegt von

Anne Simone Brunner

geb. am: 16.02.1997 in Bad Homburg vor der Höhe

Tag der Promotion: 23.01.2026

Dekan: Prof. Dr. Matthias Hannig

Berichterstatter: Prof. Dr. Jörg Reichrath

Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil

Mit der größten Dankbarkeit
meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	6
1.1	Summary	6
1.2	Zusammenfassung	7
2	Einleitung	9
2.1	Aufbau und Funktion der Haut	9
2.2	Das maligne Melanom	10
2.2.1	Definition und Epidemiologie	10
2.2.2	Klinisches Bild, Diagnostik und Histologie	10
2.2.3	Therapie	11
2.3	UV-Strahlung	11
2.3.1	Allgemeines	11
2.3.2	Kanzerogene Wirkung	12
2.4	Sonnencreme	12
2.5	Ziele und Fragestellung	13
3	Material und Methode	14
3.1	Suchstrategie und Auswahlkriterien	14
3.2	Datenbeschaffung und -extraktion	15
3.3	Qualitätsbeurteilung	15
3.4	Statistische Auswertung	20
4	Ergebnisse	24
4.1	Literaturrecherche und Studienauswahl	24
4.2	Studienmerkmale	26
4.3	Beschreibungen der inkludierten Studien	33
4.4	Qualitätsbeurteilung der Studien	41
4.5	Metaanalyse	46
4.6	Metaregression	51
4.6.1	Moderationsanalyse bezogen auf die Studienqualität (MNOS)	51
4.6.2	Moderationsanalyse bezogen auf das Geschlecht	51
4.6.3	Moderationsanalyse bezogen auf die geographische Lage	51
4.7.	Methodische Variationen	58
5	Diskussion	63
6	Eigene Veröffentlichung	70
7	Literaturverzeichnis	70

8	Danksagung.....	76
9	Lebenslauf	76

1 Zusammenfassung

1.1 Summary

Background: Skin tumor diseases are a global health problem. Despite increased awareness of the importance of regular use of UV protection products to protect the skin from harmful, carcinogenic and ultraviolet rays, the incidence of malignant melanomas is rising steadily. According to the Federal Office for Radiation Protection, the number of new cases of skin cancer doubles every 10 to 15 years in Germany (BfS - Warum Schutz vor UV-Strahlung?, 2022).

Aim: The aim of this study is to examine the relationship between sunscreen use and melanoma risk in the form of a systematic review and meta-analysis.

Material and methods: A comprehensive literature search was conducted in the PubMed database up to October 31st 2024. This yielded 2,429 search results. Of these, 23 relevant studies were identified. Of these, 19 studies met the exact criteria. The remaining 4 studies had not published sufficient raw data to be able to calculate a crude OR themselves, which is why they were not included in the main analysis but became part of a subgroup analysis. A total of 47,946 people took part. As not all studies included an *ever* vs. *never* comparison regarding the sunscreen use of the subjects, but also *never/rarely* and *never/almost never*, a summarized comparison was created as *ever* vs. *never/rarely*. Study quality was determined using the *modified Newcastle-Ottawa quality assessment scale* (MNOS). Here, 21 studies received a score of five or more points. This corresponds to good quality. The level of evidence and the recommendation grade according to the *Oxford Center of Evidence Based Medicine* (OCEBM) were also determined for all studies. Most studies were assigned evidence level 3b and recommendation grade B. In order to be able to statistically analyze the studies, the crude OR and a 95% confidence interval were calculated from the available raw data using a four-field table where possible. The computer program R version 4.3.3 with the Metafor package was used for statistical analysis. The random-effects model with REML (restricted maximum-likelihood estimator) was used to calculate the pooled effect estimator. A forest plot was created, the Q-test was performed and the I^2 calculated. To detect possible publication bias, the Egger test was performed and funnel plots were created. Moderation analyses with regard to gender, study quality and geographical location were carried out to investigate the extent to which these parameters have an influence on the overall result.

Results: The result of the meta-analysis yields an OR of 0.98 with a 95% confidence interval of 0.79-1.21. This means that there is no statistically relevant correlation between sunscreen use and melanoma risk. After performing moderation analyses for the moderators "study quality", "gender" and "geographical location", the results remained statistically insignificant.

There were therefore no indications that these moderators had an influence on the result. Subgroup analyses of the studies in relation to the different geographical regions only achieved a statistically significant value for the area of Northern Europe. An OR value of 1.28 with a 95% confidence interval of 1.10-1.48 was calculated. This means that the correlation between sunscreen use and melanoma risk becomes statistically significant when reduced to the area of Northern Europe. According to this result, the use of sunscreen would increase the risk of melanoma in Northern Europe. However, due to small subgroups, the results of the subgroup analyses should be viewed with caution.

Conclusions: The meta-analysis shows a statistically non-significant result for the association between sunscreen use and melanoma risk. The results do not suggest increased or decreased risk of developing malignant melanoma when using sunscreen. Many of the studies used have methodological inaccuracies. It is therefore difficult to draw clear conclusions about the effects of sunscreen use on the risk of melanoma. Further studies would be useful to gain more knowledge on this topic.

1.2 Zusammenfassung

Hintergrund: Erkrankungen aus dem Formenkreis der Hauttumoren stellen weltweit ein Gesundheitsproblem dar. Trotz des gesteigerten Bewusstseins gegenüber der regelmäßigen Nutzung von UV-Schutzmitteln zum Schutz der Haut vor schädlichen, kanzerogenen und ultravioletten Strahlen, steigen die Inzidenzen für maligne Melanome stetig an. Laut dem Bundesamt für Strahlenschutz verdoppelt sich die Anzahl an Hautkrebsneuerkrankungen alle 10 bis 15 Jahre in Deutschland (BfS - Warum Schutz vor UV-Strahlung?, 2022).

Ziel: Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Zusammenhang zwischen Sonnencremenutzung und Melanomrisiko in Form eines systematischen Reviews und einer Metaanalyse zu prüfen.

Material und Methode: Es wurde eine umfangreiche Literaturrecherche in der Datenbank PubMed bis zum 31. Oktober 2024 durchgeführt. Diese ergab 2 429 Suchergebnisse. Hiervon konnten 23 relevante Studien identifiziert werden. Davon entsprachen 19 Studien den exakten Kriterien. Die restlichen 4 Studien hatten nicht ausreichend Rohdaten veröffentlicht, um eine crude OR selbst errechnen zu können, weswegen diese nicht in die Hauptanalyse miteinfließen, sondern Teil einer Subgruppenanalyse wurden. Insgesamt nahmen 47 946 Personen teil. Da nicht bei allen Studien ein *ever vs. never* („jemals oder nie“) Vergleich bezüglich der Sonnencremenutzung der Probanden vorlag, sondern auch *never/rarely* („nie/selten“) und *never/almost never* („nie/fast nie“), wurde ein zusammengefasster Vergleich als *ever vs. never/rarely* erstellt. Die Studienqualität wurde mithilfe von der *modified*

Newcastle-Ottawa quality assessment scale (MNOS) ermittelt. Hierbei erhielten 21 Studien einen Wert von fünf oder mehr Punkten. Dies entspricht einer guten Qualität. Für alle Studien wurde auch das Evidenzniveau und der Empfehlungsgrad nach dem *Oxford Center of Evidence Based Medicine* (OCEBM) (Working Group, 2011) bestimmt. Den meisten Studien wurde das Evidenzniveau 3b und der Empfehlungsgrad B zugeordnet. Um die Studien statistisch analysieren zu können wurden, wenn möglich, die crude OR und ein 95%-Konfidenzintervall aus den verfügbaren Rohdaten per Vierfeldertafel berechnet. Zur statistischen Auswertung wurde das Computerprogramm R Version 4.3.3 mit dem Metafor-Paket verwendet (<https://www.Metafor-Project.Org/Doku.Php/Metafor>). Zur Berechnung des gepoolten Effektschätzers wurde das Random-Effekt-Modell mit REML (restricted maximum-likelihood estimator) verwendet. Es wurde ein forest plot erstellt, der Q-Test durchgeführt, I^2 berechnet. Zum Detektieren möglicher Publikationsverzerrungen wurde der Egger-Test durchgeführt und funnel plots erstellt. Moderationsanalysen in Hinsicht auf das Geschlecht, die Studienqualität und die geographische Lage wurden durchgeführt, um zu untersuchen, inwieweit diese Parameter einen Einfluss auf das Gesamtergebnis haben.

Ergebnisse: Das Ergebnis der Metaanalyse ergibt eine OR von 0,98 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,79-1,21. Dies ist als statistisch nicht signifikant zu werten. Dies bedeutet, dass kein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen der Sonnencremenutzung und dem Melanomrisiko vorliegt. Nach der Durchführung von Moderationsanalysen für die Moderatoren „Studienqualität“, „Geschlecht“ und „geographische Lage“ blieben die Ergebnisse statistisch nicht signifikant. Es gab demnach keine Hinweise darauf, dass diese Moderatoren einen Einfluss auf das Ergebnis haben. Subgruppenanalysen der Studien in Bezug auf die verschiedenen geographischen Regionen erzielten nur für das Gebiet Nord-Europa einen statistisch signifikanten Wert. Hierbei wurde ein OR-Wert von 1,28 mit einem 95% Konfidenzintervall von 1,10-1,48 berechnet. Dies bedeutet, dass bei einer Reduktion auf das Gebiet Nord-Europa der Zusammenhang zwischen Sonnencremenutzung und Melanomrisiko statistische Signifikanz gewinnt. Diesem Ergebnis nach würde die Nutzung von Sonnencreme das Melanomrisiko in Nord-Europa erhöhen. Auf Grund kleiner Subgruppen sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen jedoch mit Bedacht zu betrachten.

Schlussfolgerungen: Die Meta-Analyse zeigt ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis für den Zusammenhang zwischen der Verwendung von Sonnencreme und dem Melanomrisiko. Die Ergebnisse deuten nicht auf ein erhöhtes oder verringertes Risiko der Entwicklung eines malignen Melanoms bei Verwendung von Sonnencreme hin. Viele der verwendeten Studien weisen methodische Ungenauigkeiten auf. Es ist daher schwierig, eindeutige Schlussfolgerungen über die Auswirkungen der Verwendung von Sonnencreme auf das

Melanomrisiko zu ziehen. Weitere Studien wären sinnvoll, um mehr Erkenntnisse zu diesem Thema zu gewinnen.

2 Einleitung

2.1 Aufbau und Funktion der Haut

Mit einer Fläche von 1,5-2m² ist die Haut das größte Organ des Menschen (Moll, 2016). Sie stellt die äußerste Schutzschicht des menschlichen Körpers gegenüber seiner Umgebung dar. Unser Organismus wird durch sie von Chemikalien, physikalischen und mechanischen Einwirkungen sowie von potenziell schädlichen Mikroorganismen, Strahlungen und vor Austrocknung abgeschirmt (Vaupel et al., 2015). Zugleich fungiert sie als Sinnesorgan zur Erfassung von Reizen wie Schmerz, Berührung und Temperatur.

Die Haut kann in drei Schichten unterteilt werden Epidermis, Dermis und Subkutis (Sterry et al., 2010). Die Epidermis, mit variierender Schichtdicke (0,05-1,5mm), stellt die äußerste Schicht des Körpers dar und steht im direkten Kontakt zur Umwelt. Sie ist nicht vaskularisiert und verfügt über ein verhorntes Plattenepithel, welches die oberste Lage (das Stratum corneum) darstellt. Weitere Schichten sind (von außen nach innen) das Stratum granulosum, Stratum spinosum und Stratum basale. In der untersten Zellschicht der Epidermis sowie in den Haarscheiden befinden sich zahlreiche Melanozyten, welche für die Melanin-Bildung verantwortlich sind (Moll, 2016).

Die Lederhaut (Dermis) befindet sich unter der epidermalen Basalmembran und lässt sich in das Stratum papillare und das Stratum reticulare unterteilen (Vaupel et al., 2015). Sie besteht aus kollagenreichen netzartig konfigurierten Fasern und Zellen, die von einer viskosen Masse umgeben sind (Moll, 2016,). Sie ist vaskularisiert innerviert und enthält Melanozyten.

Die Unterhaut (Subkutis) setzt sich aus lockeren Kollagenfasern zusammen, die unterschiedlich stark mit Fettpolstern durchsetzt sind (Vaupel et al., 2015). Auch sie ist vaskularisiert sowie innerviert und beinhaltet Rezeptoren zur Reizwahrnehmung. Sowohl in der Lederhaut als auch in der Unterhaut befinden sich Hautanhangsgebilde wie Haarfollikel, Talg- und Schweißdrüsen.

Die Schutzfunktion der Haut ist für diese Arbeit von besonderer Bedeutung. UV-Strahlung kann, bei ausreichend Belastung, die Haut angreifen und somit zu Schäden wie dem malignen Melanom führen.

2.2 Das maligne Melanom

2.2.1 Definition und Epidemiologie

Das maligne Melanom (nachfolgend auch MM) der Haut ist ein aggressiver Tumor des pigmentbildenden Zellsystems (Melanozyten) (Moll, 2016). Es metastasiert häufig in frühen Stadien, wodurch die Prognose meist schlecht ausfällt. Rund 90% der Hautkrebs-Todesfälle entfallen auf das maligne Melanom. Die Zahl an Neuerkrankungen wächst (Krampe-Scheidler, 2021). Die Erstdiagnose erfolgt in den meisten Fällen im Alter zwischen 50 und 60 Jahren, wobei beide Geschlechter gleichermaßen betroffen sind (Moll, 2016). Die MM sind bei Männern meist am Rücken und bei Frauen meist an den Unterschenkeln aufzufinden. Die wichtigste Ursache für die steigenden Melanom-Fallzahlen in den letzten 50-60 Jahren ist nicht primär die zunehmende UV-Belastung sondern besonders die damit einhergehenden Sonnenbränden vor allem im jungen Alter, hervorgerufen durch die veränderte Gestaltung von Urlaub bzw. Freizeit (Das Maligne Melanom: „Schwarzer Hautkrebs“, 2021, “S3-Leitlinie Zur Diagnostik, Therapie Und Nachsorge Des Melanoms,” 2020). Weitere Risikofaktoren sind unter anderem abnorme Nävi, blasse Haut, genetisch bedingte Veranlagung sowie Immundefizienzen (Moll, 2016). Die Inzidenzrate für Zentraleuropa liegt bei 10-12 Fälle/100 000 Einwohner und Jahr. Die höchsten Inzidenzraten global gesehen wurden in Australien und Neuseeland in Regionen, die unweit des Äquators lagen, dokumentiert (“S3-Leitlinie Zur Diagnostik, Therapie Und Nachsorge Des Melanoms,” 2020). Hier gab es 50-60 Fälle/100 000 Einwohner und Jahr.

2.2.2 Klinisches Bild, Diagnostik und Histologie

Das klinische Erscheinungsbild des MM kann unterschiedlichster Art sein (Krampe-Scheidler, 2021). Sie können farblich von den verschiedensten Grautönen, über rot-lila bis zu braunschwarz erscheinen und sich plan oder nach außen wölbind ausbreiten. Histologisch auffallend sind vermehrt isolierte statt gruppierte Melanozyten, die in der Epidermis und Dermis lokalisiert sind (Sterry et al., 2010). Die Melanozyten weisen sowohl im Zellinneren als auch -äußeren Unregelmäßigkeiten auf. Unterschieden werden fünf Typen von Melanom: superfiziell spreitendes Melanom (nachfolgend SSM), noduläres Melanom (nachfolgend NMM), lentigo maligna Melanom (nachfolgend LMM), akrolentiginöses Melanom (nachfolgend ALM) sowie Sonderformen wie beispielsweise das Schleimhautmelanom (Moll, 2016).

Das SSM ist der am meisten verbreitete Typ und macht rund 60% der Melanome aus (Krampe-Scheidler, 2021). Er wächst zunächst nur langsam und oberflächlich um anschließend schnell in tiefere Schichten zu infiltrieren.

Das NMM hingegen hat ein rascheres Wachstum und breitet sich schnell in tiefer gelegene Hautschichten aus. Es hat ein knotiges Erscheinungsbild und kann leicht mit Blutungen

einhergehen. Es stellt 20% aller MM dar (Sterry et al., 2010). Da eine Diagnose oft erst bei vorgeschrittenem Tumorwachstum gestellt wird, fällt die Prognose meist schlecht aus.

Das LMM macht in etwa einen Anteil von 10% aller MM aus. Es befindet sich an Stellen wie dem Gesicht, die einer hohen und wiederholten UV-Strahlen-Belastung ausgesetzt sind. Klinisch ist es als umfangreicher, unregelmäßig gefärbter, undeutlich abgegrenzter Fleck, der über einen langen Zeitraum auf die obersten Hautschichten begrenzt bleibt, sichtbar.

Das ALM macht etwa einen Anteil von 5% aller MM aus und befindet sich oft an unbehaarten Hautarealen.

Das Schleimhautmelanom kommt nicht häufig vor und tritt auf allerart Schleimhäuten auf (Krampe-Scheidler, 2021). Da diese Bereiche oft schwer einsehbar sind, werden Schleimhautmelanome meist erst sehr spät und durch Auftritt von Blutungen diagnostiziert, womit ihre Prognose üblicherweise schlecht ausfällt.

Zur Diagnosestellung werden auffällige Areale zunächst mittels einer körperlichen Untersuchung und Beleuchtung mit einem Auflichtmikroskop genauer begutachtet. Von verdächtigen Läsionen werden anschließend Gewebeproben entnommen und histopathologisch untersucht. Im Folgenden können maligne Melanome mithilfe der Tumordicke nach Breslow, dem Clark-Level und dem TNM-Schema klassifiziert werden (Moll, 2016).

2.2.3 Therapie

Das standardisierte Vorgehen zur Behandlung des MM ist die chirurgische Exzision mit entsprechendem Sicherheitsabstand ("S3-Leitlinie Zur Diagnostik, Therapie Und Nachsorge Des Melanoms," 2020). Hierbei ist eine Entfernung des betroffenen Gewebes bis maximal in das subkutan gelegene Fettgewebe indiziert, da eine Entfernung der darunter gelegenen Faszie keinen Mehrwert bringt.

2.3 UV-Strahlung

2.3.1 Allgemeines

Ultraviolette Strahlung (UV-Strahlung) bezeichnet elektromagnetische Wellen, die für das menschliche Auge unsichtbar sind (BfS - Was Ist UV-Strahlung?, 2022). Ihre Wellenlänge liegt im Bereich von 100 bis 400 Nanometer, womit sie zu der energiegeladesten optischen Strahlung zählt. Der für den Menschen relevanteste, natürliche Emitter von UV-Strahlen ist die Sonne. Von der Sonne aus gelangen die in UV-A (400-315nm), -B (315-280nm) und -C (280-100nm) unterteilten Strahlen auf die Erdatmosphäre. Lediglich ein Zehntel der UV-B und

der Großteil der UV-A Strahlen gelangen bis zur Erdoberfläche, während die restlichen Anteile meist nicht durch die Ozonschicht dringen können. UV-Strahlen können neben natürlichem Vorkommen auch künstlich generiert werden, z.B. im Solarium. Kürzere Wellen bedeuten ein höheres Energieaufkommen und somit eine erhöhte schädliche Wirkung auf den menschlichen Körper.

2.3.2 Kanzerogene Wirkung

UV-B sowie auch besonders UV-A Strahlen durchdringen die Haut und führen dort in den Zellen zu DNA-Schäden (BfS - Wie wirkt UV-Strahlung?, 2023). Bei geringer Strahlenbelastung können diese Defekte durch körpereigene Mechanismen behoben werden. Wird die Belastung jedoch zu hoch, kann es nicht nur zu vorübergehenden Effekten wie beispielsweise einem durch UV-B Strahlen verursachtem UV-Erythem (Sonnenbrand) kommen, sondern auch zu gravierenderen dauerhaften Defekten, die nicht oder nur unvollständig vom Körper rückgängig gemacht werden können (BfS - Wie wirkt UV-Strahlung?, 2023; BVL - Sonnenschutzmittel, o. J.). Durch UV-A-Strahlen entstandene Schäden werden nicht direkt auf der Haut sichtbar. Anstatt zu Sonnenbrand, kommt es einer nur kurzanhaltenden Hautbräunung. Dies führt auf lange Sicht zu einer schnelleren Hautalterung und pigmentreichen Flecken. Daraus resultiert ein höheres Risiko für Hautkrebs. Beim Versuch die schädlichen Strahlungseffekte zu verringern, wurden Schutzmaßnahmen, wie die Sonnencreme, entwickelt.

2.4 Sonnencreme

Sonnenschutzmittel sind Lotionen, Cremes oder Gele, die topisch zum Hautschutz angewandt werden. Es kann sowohl organische (lösliche, chemische) als auch anorganische (unlösliche, physikalische, mineralische) UV-Schutzstoffe beinhalten (BfS - UV-Schutz durch Sonnencreme, 2022).

Organische (chemische) Filter dringen in die Haut ein, nehmen UV-Strahlung auf, wandeln diese in eine weniger energetische Form um und geben sie anschließend als langwelligere Wärmestrahlung wieder ab. Octinoxat stellt z.B. einen solchen UV-Filter dar (Sonnencreme und Co. - gibt es gesundheitliche Risiken? - Fragen und Antworten des Bundesinstituts für Risikobewertung zu Sonnenschutzmitteln, 2019).

Mineralische (physikalische) Filter bestehend aus winzig kleinen Partikeln wie beispielsweise Titan- oder Zinkoxid, die auf der Hautoberfläche verweilen, nehmen UV-Strahlen auf, streuen diese und reflektieren sie anschließend (BfS - Warum Schutz vor UV-Strahlung?, 2022).

Sonnenschutzmittel werden nach UV-Strahlungstypen unterschieden: UV-A-, UV-B-Filter oder eine Kombination aus beiden (Breitbandfilter) (BVL - Sonnenschutzmittel, o. J.). Um einen maximalen Schutzeffekt zu ermöglichen, werden oft mehrere Schutzfiltertypen in einem Präparat zusammengefügt. In der Europäischen Union sind laut Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit ausschließlich UV-Filter zugelassen, die einen Lichtschutzfaktor (LSF) von mindestens 6 gewährleisten.

Sonnenschutzmittel sind mit einem LSF gekennzeichnet. Dieser gibt die Schutzwirkung des Präparates vor UV-B-Strahlen an und ist global nach der „Internationalen Methode zur Bestimmung des Lichtschutzfaktors“ einheitlich reglementiert (BfS - UV-Schutz durch Sonnencreme, 2022). Die europäische Kommission empfiehlt Schutzfaktorangaben auf Sonnencremeverpackungen von 6 bis 50+ (Europäische Kommission: Synthesepapier - Ergebnisse der öffentlichen Konsultation zum Entwurf der Kommission für eine Empfehlung über die Wirksamkeit von Sonnenschutzmitteln und diesbezügliche Herstellerangaben, 2006).

Durch den LSF lässt sich in der Theorie die zusätzliche Aufenthaltsdauer einer Person in der Sonne errechnen, bevor es zur Entstehung eines Sonnenbrandes kommt (BfS - UV-Schutz durch Sonnencreme, 2022). Der angegebene Lichtschutzfaktor wird hierfür mit der individuellen Eigenschutzzeit (Zeit zwischen Beginn der Sonnenaussetzung von ungeschützter Haut bis zum Auftreten eines Sonnenbrandes) multipliziert. Das Ergebnis gibt dann die maximale Aufenthaltsdauer in der Sonne an, bevor es zu einem Sonnenbrand kommt.

Praktisch sollte diese zusätzliche Aufenthaltsdauer jedoch nicht vollständig in Anspruch genommen werden, da eine Sonnencreme keinen vollständigen Schutz gewährleisten kann. Außerdem kann die Schutzfunktion durch zahlreiche Faktoren verringert werden, wie zum Beispiel durch Kontakt mit anderen Flüssigkeiten wie Schweiß oder Badegewässer (BVL - Sonnenschutzmittel, o. J.). Auch durch Auftragen einer Menge die weniger als 2 Milligramm pro Quadratzentimeter entspricht, kommt es zur unvollständigen Wirkungsentfaltung der Sonnenschutzmittel.

2.5 Ziele und Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist, Ursachen für steigende Melanom-Inzidenz herauszuarbeiten und Hautschutzmittel als zentrale Schutzmaßnahme näher zu analysieren. Im Rahmen einer Metaanalyse und systematischen Reviews soll hierzu ein Überblick über alle bis zum Stichtag 31.10.2024 veröffentlichten Studien durchgeführt werden, die sich mit dem Thema „Sonnencreme Nutzung und Melanomrisiko“ beschäftigen.

3 Material und Methode

Als Orientierung für die Vorgehensweise und Struktur der vorliegenden Übersichtsarbeit wurden die überarbeiteten Richtlinien der PRISMA (Page et al., 2020), die eine Checkliste bestehend aus 27 Unterpunkten beinhalten, genutzt und das Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (J. by P. Higgins & Green, 2008).

3.1 Suchstrategie und Auswahlkriterien

Zunächst wurde eine systematische Literaturrecherche in der Datenbank PubMed durchgeführt. Diese war nicht durch Filter eingeschränkt. Hierzu wurden mehrere Suchbegriffe in Form von MeSH Terms kombiniert und eingegeben. Die Suchanfrage lautete wie folgt: ("Sunscreening Agents" [Mesh] OR Sunscreen OR sunblock OR "suntan lotion" OR "sun protection factor" OR "sun cream" OR "block out" OR "solar protector") AND ("skin cancer" OR "skin tumor" OR "skin neoplasm" OR melanoma OR "basal cell carcinoma" OR "squamous cell carcinoma") AND (human*). Es wurden ausschließlich Studien die bis zum 31.10.2024 (Stichtag) veröffentlicht wurden miteinbezogen.

In den Suchbegriffen wurden auch andere Hautkrebsarten wie das Basalzellkarzinom und das Plattenepithelkarzinom miteinbezogen, um Studien erfassen zu können, die sich nicht nur auf das Melanom beschränkt haben und bei einer engeren Suche möglicherweise nicht in den Suchergebnissen erschienen wären.

Es wurden nachfolgende Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt anhand derer die Suchergebnisse sortiert wurden.

Einschlusskriterien waren Studien, bei denen die Sonnencremenutzung von Patienten vor ihrer Melanomdiagnose mit der Sonnencremenutzung von Kontrollpersonen bei denen keine Melanomdiagnose vorlag, verglichen wurde, sowie Studien mit den Effektschätzern Odds Ratio, Relative Risk oder Hazard Ratio beziehungsweise Studien bei denen genügend Rohdaten vorlagen zur Berechnung des Effektschätzers. Eingeschlossen wurden auch Studien am Menschen, mit Kindern und/oder Erwachsenen.

Ausgeschlossen wurden Case-Reports, Reviews, Metaanalysen, dem Thema nicht entsprechende Studien, Studien mit Tieren.

Metanalysen und Reviews wurden hierbei ausgeschlossen, um eine eventuelle doppelte Aufführung und somit Gewichtung einer Primärstudie zu vermeiden. Die Titel und Zusammenfassungen (wenn vorhanden) aller Suchergebnisse wurden gelesen und anhand der Kriterien nach Relevanz sortiert. Anschließend wurden von dieser Auswahl die Volltexte,

die über den Universitätszugang verfügbar waren, gelesen und mit Hilfe des Programms Medley Reference Manager (von Elsevier) systematisch geordnet abgespeichert. Auch diese wurden anhand der Ein- und Ausschlusskriterien sortiert. Bei Ungewissheit wie eine Studie einzuschätzen ist, wurde Rücksprache mit Herrn Prof. Dr. Reichrath und Herrn Weise gehalten, um gemeinsam zu einem Entschluss zu gelangen.

3.2 Datenbeschaffung und -extraktion

Aus den Studien wurden (wenn erhoben und veröffentlicht) nachstehende Daten extrahiert und in eine Excel Tabelle eingetragen: Erstautor, Publikationsjahr, Titel, doi-Nummer (digitaler Objekt-Identifizierer), Studiendesign, Studienqualität ermittelt mithilfe der „modified Newcastle-Ottawa quality assessment scale“ (vgl. Kap. 3.3), Ort der Erhebung, Zeitraum der Erhebung, Teilnehmerzahl, Patientenzahl, Anzahl an Kontrollpersonen, Geschlechterverteilung, Alter, Matching, Adjustierung, Ethnie, Haut-, Augen- und Haarfarbe, Sonnenaussetzung, Sonnen- und Badeurlaube, Sonnenbrandhäufigkeit, Sonnenschutzkleidung, Auftrags-Frequenz von Sonnencreme, erneutes Auftragen von Sonnenschutzmittel, Sonnencremeart, Lichtschutzfaktor, die in der Studie gestellte Frage und Antwortmöglichkeiten zur Sonnencreme Nutzung, das in der Studie verwendete Wirkungsmaß und selbst errechnete Odds Ratio aus den angegebenen Rohdaten.

Nicht alle Studien (Cho et al., 2005; Mcmeniman et al., 2010; Rajská et al., 2016; Watts et al., 2018), in denen die Sonnencreme Nutzung thematisiert wurde, hatten ausreichend Daten veröffentlicht, um diese in der vorliegenden Arbeit verwenden zu können. Im Versuch diese Studien dennoch integrieren zu können wurden die Autoren per E-Mail kontaktiert und darum gebeten zusätzliche Informationen und Daten zu übermitteln. Zum Austausch entsprechend angefragten Daten kam es jedoch nicht, wodurch diese Studien nicht in die Metaanalyse miteinfließen konnten.

3.3 Qualitätsbeurteilung

Um bei den verwendeten Studien einschätzen zu können, wie hoch das Potential der Verfälschung war, wurde die Qualität jeder Studie mit Hilfe der modified Newcastle-Ottawa quality assessment scale (MNOS) (Wells et al., 2021) bestimmt. Diese Skala gibt es in zwei Varianten: eine für Fall-Kontroll-Studien und eine für Kohorten-Studien. Um für eine randomisierte kontrollierte Studie (Green et al., 2011) einen vergleichbaren Risikowert zu erzielen, wurde die Skala modifiziert verwendet. Diese Skala umfasst einen Fragekatalog bestehend aus acht Fragen mit verschiedenen Antwortmöglichkeiten. Je nachdem welche

Antwort beziehungsweise Antworten auf eine Studie zutreffend waren, könnten Punkte erteilt werden. Ein Maximum von 9 Punkten konnte erzielt werden. Eine hohe Zahl wies hierbei auf eine hohe Studienqualität hin und eine niedrige Zahl auf eine geringe Qualität.

Für Fall-Kontroll-Studien ist der Katalog in die drei Abschnitte 1. Selektion (Selection), 2. Vergleichbarkeit (Comparability) und 3. Exposition (Exposure) unterteilt. In der Kategorie Selektion (1) konnte ein Maximum von vier Punkten erreicht werden. Mit ihnen wurde die Auswahl der Studienteilnehmer beurteilt. Ein Punkt (1.1) wurde verliehen, wenn die Falldefinition adäquat war und die Melanom Diagnose histologisch belegt wurde. Ein weiterer Punkt (1.2) wurde für die Repräsentativität der Fälle gegeben. Einen weiteren Punkt (1.3) erhielten Studien, bei denen die Kontrollpersonen aus derselben Gemeinschaft entstammten. Einen vierten (1.4), wenn angegeben war, dass die Kontrollpersonen vor dem Studienbeginn nicht mit malignem Melanom diagnostiziert wurden.

In der zweiten Kategorie (Vergleichbarkeit, 2.) erhielten die Studien ein Maximum von zwei Punkten (2.1). Jeweils einen, wenn das Alter überprüft wurde und einen, wenn ein weiteres Kriterium überprüft wurde.

In der dritten und letzten Kategorie (Exposition, 3.) konnten drei Punkte erzielt werden. Ein Punkt (3.1) wurde verliehen, wenn die Patienten nicht wussten, ob sie Teil der Fall- oder der Kontrollgruppe waren, oder die Interviews von geschulten Fachkräften durchgeführt wurden. Einen zweiten Punkt (3.2) erhielten diejenigen, die die gleiche Methode der Feststellung für Fälle und Kontrollpersonen aufwiesen. Einen letzten Punkt (3.3) bekamen Studien, wenn die Nichtbeantwortungsrate in beiden Gruppen gleich war.

Für Kohorten Studien waren die Kategorien folgendermaßen: 1. Selektion (Selection), 2. Vergleichbarkeit (Comparability) und 3. Ergebnis (Outcome). In der ersten Kategorie (Selektion) konnten ein maximum von vier Punkten erteilt werden. Ein erster Punkt (1.1) erhielten Studien, bei denen die ausgesetzte Kohorte repräsentativ für die Gemeinschaft war. Ein weiterer (1.2) wurde verliehen, wenn die nicht-ausgesetzte Kohorte derselben Gemeinschaft entsprang wie die der ausgesetzten Kohorte. War nachgewiesen, dass die Kohorten sich einem strukturierten Interview unterzogen hatten oder dokumentierte Nachweise vorlagen, erhielten sie einen weiteren Punkt (1.3). Wurde nachgewiesen, dass die Patienten vor Beginn der Studie nicht an Melanom erkrankt waren, wurde ihnen ein weiterer Punkt (1.4) zuteil.

In der zweiten Kategorie (Vergleichbarkeit, 2.) erhielten die Studien ein Maximum von zwei Punkten (2.1). Jeweils einen, wenn das Alter überprüft wurde und einen, wenn ein weiteres Kriterium überprüft wurde.

Die dritte Kategorie (Ergebnis, 3.) wurde in drei Punkte unterteilt. Wurden die Ergebnisse einzeln und blind erfasst oder lag eine Datenverknüpfung vor, bekamen die Studien einen Punkt (3.1). War das Follow-up lang genug angesetzt, damit das Ergebnis auftreten konnte, gab es einen weiteren (3.2). Ein letzter Punkt (3.3) wurde verliehen, wenn alle oder genügend Teilnehmer an der Follow-up Erhebung teilnahmen.

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES

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

Selection

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

Comparability

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

Exposure

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

Abbildung 1. Darstellung der *modified Newcastle-Ottawa quality assessment scale (MNOS)*

(Quelle: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf)

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

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

Selection

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

Comparability

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

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment ✱
 - b) record linkage ✱
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ✱
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for ✱
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) ✱
 - c) follow up rate < ____ % (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

Abbildung 1. Darstellung der *modified Newcastle-Ottawa quality assessment scale (MNOS)*

(Quelle: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf) (Fortführung)

Das Verzerrungsrisiko (risk of bias) wurde als gering bei einem Wert ≥ 5 und als hoch bei einem Wert < 5 gewertet (vgl. Tabelle 2, Kap. 4.4).

Zugleich wurde für jede Studie mithilfe der Vorlage des *Oxford Center of Evidence-Based Medicine (OCEBM)* (Working Group, 2011) das Evidenzniveau und der Empfehlungsgrad festgelegt. Um eine hochwertige Forschung zu ermöglichen war es wichtig die Evidenz einzuteilen, die durch Integration empirischer Befunde und systematischer Begründungen ausgemacht wurde. Das Evidenzniveau wurde hierbei in Gruppen von 1a bis 5 unterteilt, je nachdem um welche Art von Arbeit es sich handelte. Je niedriger die erteilte Zahl, desto höher war das Niveau der Evidenz. Abhängig von dem erteilten Evidenzniveau konnte anschließend der Empfehlungsgrad, der von A bis D reichte, zugeordnet werden.

Das Evidenzniveau 1a entsprach einem systematischen Review von randomisierten kontrollierten Studien mit hoher Homogenität, während 1b einer einzelnen randomisierten kontrollierten Studie zugeordnet wurde. 1c wurde für das Alles-oder-Nichts-Prinzip vergeben. Handelte es sich um einen systematischen Review von Kohorten-Studien wurde das Niveau 2a zugeteilt. 2b wurde einzelnen Kohorten-Studien oder mäßigen randomisiert kontrollierten Studien zugeordnet und 2c für Outcome-Research-Studien. 3a bekamen systematische Reviews von Fall-Kontroll-Studien und 3b einzelne Fall-Kontroll-Studien. Eine 4 entsprach Fallserien und Fall-Kontroll- beziehungsweise Kohorten-Studien mit schlechter Qualität. Eine 5 wurde bei Expertenmeinungen ohne kritische Bewertung vergeben.

Bezüglich der Empfehlungsgrade wurde der Grad A den Evidenzniveaus 1 zugeordnet, Grad B den Niveaus 2 und 3, C dem Niveau 4 und D dem Niveau 5.

3.4 Statistische Auswertung

Um die extrahierten Daten statistisch verarbeiten zu können, wurde eine weitere Excel-Tabelle erstellt, in die für jede der Studien nachfolgende Daten eingetragen wurden: Erstautor, Veröffentlichungsjahr, doi-Nummer, crude Odds Ratio (nicht adjustierte Chancenverhältnis), die obere und untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls, die gesamte Teilnehmerzahl, Beurteilung der Studienqualität mithilfe der *modified Newcastle-Ottawa quality assessment scale* (vgl. Kap. 3.3), das Evidenzniveau und der Empfehlungsgrad nach dem „Oxford Centre for Evidence Based Medicine“ (vgl. Kap. 3.3), geographische Lage (Nord-Amerika, Süd-Amerika, Nord-Europa, Mitteleuropa, Süd-Europa, Australien), sowie das Geschlecht (männlich und weiblich, männlich, weiblich).

Aufgrund der Verschiedenheit der Studien und der darin veröffentlichten Daten, wurde für die Metaanalyse, wenn möglich immer das nicht adjustierte Chancenverhältnis (crude odds ratio,

nachfolgend auch OR) aus den verfügbaren Rohdaten per Vierfeldertafel berechnet, um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Das Chancenverhältnis ist ein Maß zur Bestimmung des Zusammenhangs zwischen einer bestimmten Exposition und einem Ergebnis (Szumilas, 2010). In unserem Fall wurden dafür alle Patienten mit Melanomdiagnose, die Sonnencreme verwendet hatten, und alle Patienten mit Melanomdiagnose, die keine Sonnencreme nutzten, mit Kontrollpersonen, die Sonnencreme verwendet hatten und Kontrollpersonen, die keine Sonnencreme nutzten, verglichen. Somit wird verglichen, ob und wie die Nutzung von Sonnencreme das Melanomrisiko beeinflusst. Ein Wert >1 bedeutet hierbei, dass die Nutzung von Sonnencreme mit Melanom assoziiert ist. Da bei vier Studien (Beitner et al., 1990; Holly et al., 1995; Holman et al., 1986; Østerlind et al., 1988) dafür nicht ausreichend Daten frei verfügbar waren, um nachvollziehen zu können, wie die Werte berechnet wurden, wurden diese gesondert behandelt. Die Berechnungen wurden einmal unter Ausschluss und einmal unter Einschluss dieser Studien durchgeführt, um zu überprüfen, inwieweit die Ergebnisse variieren.

Im Fließtext der Studien wurden meist eine gewisse Anzahl an Fällen und Kontrollpersonen genannt. Diese Werte wurden in der vorliegenden Arbeit bei den Studienbeschreibungen miteinbezogen (vgl. Kap. 4.3). Diese Werte waren jedoch oft nicht identisch mit der Anzahl an Teilnehmern, die Fragen über die Sonnencremenutzung beantwortet haben. Für die Berechnung der OR wurden deshalb teilweise Werte verwendet, die von den Angaben im Fließtext abweichen. Diese sind in den Tabellen 1 und 4 aufgeführt.

Um bei der Studie von Østerlind et al. (1988), bei der zwei OR angegeben waren, eine für *occasional use* (gelegentliche Nutzung) und eine für *always use* (ständige Nutzung), eine OR zu errechnen, wurde eine Metaanalyse mit dem Computerprogramm R Version 4.3.3 mit dem Metafor-Paket verwendet (<https://www.metafor-project.org/doku.php/metafor>). Zur Berechnung des gepoolten Effektschätzers wurde das Random-Effekt-Modell mit REML (restricted maximum-likelihood estimator) verwendet. Diese Vorgehensweise ist identisch zu der Vorgehensweise der Hauptanalyse, die weiter unten beschrieben wird. Dementsprechend wurde eine Metaanalyse aus den Werten: OR für *occasional use* von 1,3 mit einem 95%-Konfidenzintervall von [0,99-1,6] und eine OR für *always use* von 1,1 mit einem 95%-Konfidenzintervall von [0,8-1,5] berechnet. Das Ergebnis war eine OR von 1,22 mit einem 95%-Konfidenzintervall von [1,01-1,48] und p-Wert von 0,0391. Dieser Wert wurde für alle weiteren Berechnungen verwendet.

Bei der Studie von Beitner et al. (1990) waren die Ergebnisse in Form eines Relativen Risikos (RR, relative risk) gegeben. Dem Beispiel von anderen Veröffentlichungen folgend (Caini et

al., 2014; Mahamat-Saleh et al., 2020; Song et al., 2022; Tsai et al., 2020), wurde keine Unterscheidung zwischen den Effektschätzern gemacht.

Übereinstimmend haben alle einbezogenen Studien nach der Auftragsfrequenz von Sonnencreme gefragt. Die Antwortmöglichkeiten waren jedoch uneinheitlich. Orientiert an anderen Metaanalysen zu dieser oder ähnlicher Thematik (Rueegg et al., 2019; Sophia Holzschuh, 2019) wurde versucht ein *ever* vs. *never* Vergleich zu ermöglichen. Hierbei wurde verglichen, ob die Probanden *jemals* (ever) oder *niemals* (never) Sonnencreme verwendet hatten. Da die Antwortmöglichkeiten der Studien sehr unterschiedlich waren und die geringste Auftrags-Frequenz-Einheit nicht immer „niemals“ war, sondern in sechs Studien (Liu et al., 2021; Luiz et al., 2012; Nikolaou et al., 2008; Stenehjem et al., 2017; Whiteman et al., 1997; Youl et al., 2002) „niemals/selten“ (never/rarely) beziehungsweise „niemals/fast niemals“ (never/almost never), konnte die Methode das *ever* dem *never* gegenüberzustellen nicht uneingeschränkt angewandt werden. Es wurde gemeinsam mit Herrn Prof. Dr. Reichrath und Herrn Weise entschieden alle (19) Studien miteinander zu vergleichen, unabhängig von der Antwortmöglichkeit für die geringste Auftrags-Frequenz-Einheit. Es wurde somit primär eine Metaanalyse durchgeführt bei der *never* und *never/rarely* zusammengefasst wurden, oder anders ausgedrückt eine Metaanalyse aller Studien abgesehen derer, bei denen der Effektschätzer nicht selbsterrechenbar war (vgl. Kap. 4.5).

Zusätzlich hierzu wurde eine Metaanalyse mit alternativer Studienauswahl vorgenommen (siehe Kap. 4.7.). Eine, in die nur Studien mit der Antwortmöglichkeit *never* eingeflossen sind. Auch die vier Studien (Beitner et al., 1990; Holly et al., 1995; Holman et al., 1986; Østerlind et al., 1988) bei denen die Effektschätzer nicht selbsterrechnet werden konnten, flossen hier mit ein. Ihnen lag auch der Vergleich *ever* vs. *never* zu Grunde. Diese Unterscheidung hatte zum Ziel, einer möglichen statistischen Heterogenität auf den Grund zu gehen und zu vergleichen, inwieweit sich die Ergebnisse dieser Analysen unterscheiden, wenn sich das methodische Vorgehen ändert.

Zur statistischen Auswertung wurde das Computerprogramm R Version 4.3.3 mit dem Metafor-Paket verwendet (<https://www.metafor-project.org/doku.php/metafor>). Die darin eingeflossenen Daten wurden den zuvor erstellten Excel Tabellen (Erstautor, Veröffentlichungsjahr, doi-Nummer, crude Odds Ratio, die obere und untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls, die gesamte Teilnehmerzahl, Beurteilung der Studienqualität mithilfe der *modified Newcastle-Ottawa quality assessment scale*) entnommen. Da bei den inkludierten Studien keine identische Vorgehensweise herrscht und die Stichproben variieren, wurde zur Berechnung des gepoolten Effektschätzers das Random-Effekt-Modell mit REML (restricted maximum-likelihood estimator) verwendet (Ressing et al., 2009; Viechtbauer, 2010). Um das

Maß an Heterogenität zu berechnen und zu bewerten, wurde der I^2 -Test durchgeführt. Ein Wert von 0% würde dabei darauf hindeuten, dass die Schwankungen in den Studienergebnissen vollständig durch zufällige Variationen bedingt sind und ein Wert von 100% darauf, dass die Schwankungen der Studienergebnisse vollständig durch die Unterschiede zwischen den Studien erklärbar sind (Weckmann et al., 2015). Hohe Werte indizieren somit einen hohen Grad der Heterogenität.

Zur graphischen Darstellung der Effektschätzer der einzelnen Studien und des gepoolten Gesamtschätzers, wurde ein *forest plot* angefertigt (Ressing et al., 2009). Die Größe und gleichzeitige Gewichtung der jeweiligen Studien werden durch die Größe der Quadrate wiedergegeben. Der dazugehörige 95%-Konfidenzintervall wird sichtbar durch die horizontalen Linien. Der Gesamteffektschätzer ist durch eine Diamantenform erkennbar. Die „Kein-Effekt-Linie“ wird durch eine gestrichelte vertikale Linie angegeben (Weckmann et al., 2015).

Zur Visualisierung eines Publikationsbias wurde der Egger-Test und die graphische Darstellung in Form eines *funnel plots* (Trichterdiagramm) gewählt. Bei dieser trichterförmigen Abbildung, bei der die Größe der Effektschätzer auf der x-Achse und die Größe der Studien auf der y-Achse befindlich sind, geht man davon aus, dass größere Studien mit einer höheren Genauigkeit des Effektschätzers einhergehen und somit an der Spitze des Dreieckes platziert sein müssten, wären kleinere Studien ungenauere Ergebnisse erzielen und somit an der Basis des Dreieckes breiter verteilt anzufinden sind (J. P. T. Higgins et al., 2019). Idealerweise sollten alle Ergebnisse innerhalb des Dreieckes symmetrisch angeordnet sein. Eine Asymmetrie entsteht dann, wenn beispielsweise kleine Studien mit geringer statistischer Bedeutung nicht publiziert werden.

Um zu überprüfen, inwieweit der Wert der gepoolten OR beeinflussbar ist, abhängig davon wie die Studien gruppiert werden, wurden Moderationsanalysen durchgeführt. Diese erfolgten bezogen auf die Studienqualität, die Geschlechter und die Studienstandorte. Zudem wurden Subgruppenanalysen der geographischen Lagen (Nordamerika, Südamerika, Nord-Europa, Mitteleuropa, Süd-Europa, Australien) durchgeführt. Metaregressionen durchzuführen bei einer Studienanzahl geringer als 10 ist nach dem Cochrane Handbook nicht empfehlenswert und somit mit Bedacht zu bewerten und interpretieren (J. P. T. Higgins et al., 2019). Um zu schauen in welche Richtung die Ergebnisse bei solchen kleinen Gruppierungen abweichen, wurden dennoch Metaregressionen durchgeführt. Diese geben Raum für mögliche Erklärungs- und Interpretationsansätze.

Zudem wurde verglichen, ob die Ergebnisse variieren, wenn ausschließlich die Studien bei denen *never* eine eigene Antwortmöglichkeit war zusammengefügt analysiert wurden; einmal

mit Einschluss der vier Studien, bei denen die OR bzw. RR nicht selbst errechnet werden konnte (Beitner et al., 1990; Holly et al., 1995; Holman et al., 1986; Østerlind et al., 1988), und ein weiteres mal unter Ausschluss dieser Studien. Dies geschah, um die mögliche Heterogenität der Studienzusammenstellung und des methodischen Vorgehens zu untersuchen.

Die statistische Auswertung wurde mithilfe von Herrn Julius Weise aus dem Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und medizinische Informatik der Universitätsklinik des Saarlandes (Standort in Homburg), unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Wagenpfeil, durchgeführt und begleitet.

4 Ergebnisse

4.1 Literaturrecherche und Studienauswahl

Die Literaturrecherche ergab 2439 Suchergebnisse (Stichtag: 31.10.2024). Von diesen wurden alle Titel und Zusammenfassungen gelesen und nach ihrer Relevanz bewertet. Anhand dessen konnten 2351 Artikel ausgeschlossen werden. Die Ausschlussgründe hiervon waren: unpassende Studien (n=732), Reviews (n=1218), Metaanalysen (n=12), andere (n=390). Von den übriggebliebenen 87 Studien wurden die Volltextversionen gelesen. 23 Studien waren dem Thema entsprechend und hatten ausreichend Daten in verwendbarer Form, um Teil der Metaanalyse zu werden. Davon entsprachen 19 Studien den exakten Kriterien. Die restlichen 4 Studien hatten nicht ausreichend Rohdaten veröffentlicht, um eine crude OR selbst errechnen zu können, weswegen diese nicht in die Hauptanalyse miteinfließen, sondern Teil einer Subgruppenanalyse wurden. Im folgenden Flussdiagramm (Abb. 2) ist der Prozess der Studienauswahl veranschaulicht.

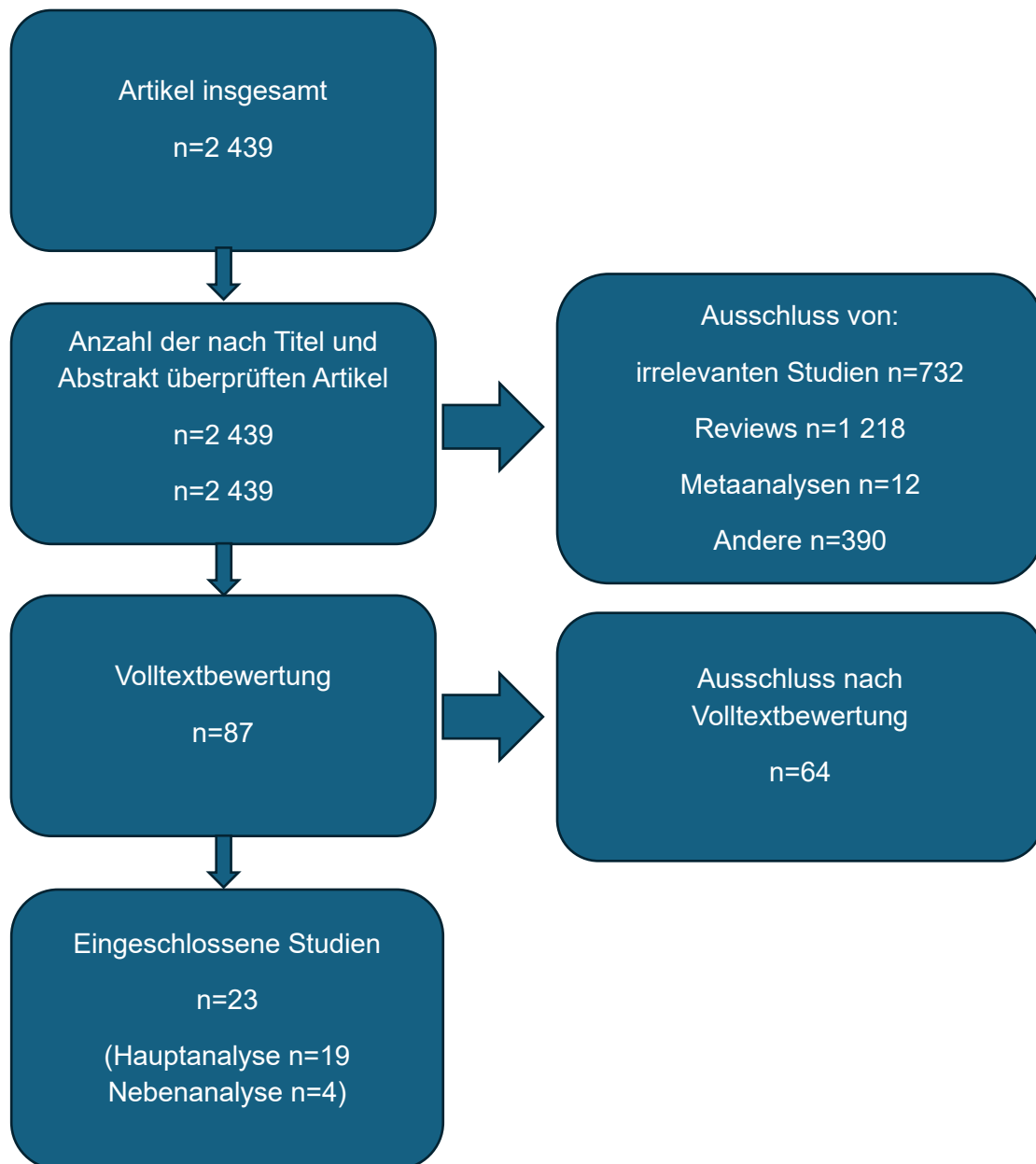


Abbildung 2. Flussdiagramm des Prozesses der Literatursauswahl

4.2 Studienmerkmale

In die Tabelle 1 „Studienmerkmale der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien“ wurden die wichtigsten Merkmale aller Studien eingetragen, die in die Metaanalyse miteingeflossen sind. Diese Merkmale stellen die relevantesten Informationen für die Metaanalyse dar und sind somit nur eine Auswahl der in Kapitel 3.2 erhobenen Daten. Die folgenden Daten wurden den Studien entnommen und zusammengetragen: Erstautor, Erscheinungsjahr, Studiendesign, Land und Zeitraum, in dem die Studien durchgeführt wurden, Teilnehmerzahl bestehend aus der Anzahl an Melanom-Patienten und Kontrollpersonen, Geschlecht (w/m in %), Alter vom jüngsten bis zum ältesten Teilnehmer (Zeitspanne in Jahren), Matching, Exposition.

20 Studien waren Fall-Kontroll-Studien, zwei Kohorten Studien (Liu et al., 2021; Stenehjem et al., 2017) und eine randomisierte kontrollierte Studie (Green et al., 2011).

Von den 23 Studien, die in der Metaanalyse verwendet wurden, wurden drei in Nord-Amerika (Holly et al., 1995; Klug et al., 2010; Lazovich et al., 2011), zwei in Süd-Amerika (Bakos et al., 2002; Luiz et al., 2012) und vier in Australien (Green et al., 2011; Holman et al., 1986; Whiteman et al., 1997; Youl et al., 2002) durchgeführt. Sechs weitere stammen aus Nord-Europa (Beitner et al., 1990; Liu et al., 2021; Østerlind et al., 1988; Stenehjem et al., 2017; Westerdahl et al., 1995, 2000) und jeweils vier aus Mittel- (Autier et al., 1995; Savoye et al., 2018; Vranova et al., 2012; Wolf et al., 1998) und Süd-Europa (Espinosa Arranz et al., 1999; Naldi et al., 2000; Nikolaou et al., 2008; Ródenas et al., 1996).

Die jüngste Studie (Liu et al.) wurde im Jahr 2021 und die älteste (Holman et al.) im Jahr 1986 veröffentlicht. Es liegt somit ein Abstand von 35 Jahren vor.

Insgesamt nahmen 47 946 Personen teil.

Nicht in allen Studien wurde die Geschlechterverteilung der Teilnehmer veröffentlicht. Ausschließlich Frauen wurden in zwei Studien (Holly et al., 1995; Savoye et al., 2018) befragt, ausschließlich Männer in einer (Stenehjem et al., 2017).

Bei 17 Studien lag der *ever* vs. *never* Vergleich vor. Die Teilnehmer wurden gefragt, ob sie jemals oder niemals Sonnencreme verwendet haben. Bei den sechs weiteren Studien wurde jedoch nach *ever* vs. *never/rarely* (niemals/selten) beziehungsweise *never/almost never* (niemals/fast niemals) gefragt. Von diesen sechs wurden vier separat betrachtet, da die OR nicht selbsterrechnet werden konnten.

Tabelle 1. Studienmerkmale der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien

Studie	Studien- design	Land der Erhebung	Zeitraum der Erhebung	Teilnehmer- zahl und Alter (Zeit- spanne in Jahren)	Geschlecht (w/m in %)	Matching	Vergleich	Antwort- möglichkeiten in Studien
Autier et al. (1995)	Fall-Kontroll	Deutschland, Belgien, Frankreich	1991-1992	787 <20	N/A	Selbe Altersgruppe, Gemeinde- abgestimmt	ever vs. never	Never, ever regular sunscreenuse only
Bakos et al. (2002)	Fall-Kontroll	Brasilien	1995-1998	303 20-84	66,7%/33,3%	Alter, Geschlecht, Ethnie, Wohnort	ever vs. never	Never, SPF <8, SPF 8-15, SPF 15+
Espinosa Arranz et al. (1999)	Fall-Kontroll	Spanien	1990-1994	351 21-87	53%/47%	Alter, Geschlecht	ever vs. never	Sunscreen use: Yes, No
Green et al. (2011)	Randomisiert Kontrolliert	Australien	1992-2006	1 621 25-75	56,2%/43,8%	N/A	ever vs. never	No sunscreen use, sunscreen use
Klug et al. (2010)	Fall-Kontroll	USA	1991-1992	1 662 20-79	N/A	Alter, Geschlecht, Ethnie, gleiches geo- graphisches Areal	ever vs. never	Sunscreen use: No use, ever use

Tabelle 1. Studienmerkmale der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien (Fortführung)

Studie	Studien-design	Land der Erhebung	Zeitraum der Erhebung	Teilnehmerzahl und Alter (Zeitspanne in Jahren)	Geschlecht (w/m in %)	Matching	Vergleich	Antwortmöglichkeiten in Studien
Lazovich et al. (2011)	Fall-Kontroll	USA	2004-2007	2 254 25-59	N/A	Alter, Geschlecht	ever vs. never	Nonusers in both decades, Middle, High in both decades
Liu et al. (2021)	Kohorte	Norwegen	1990-2017	24 170 18-80	13%/87%	N/A	ever vs. never/rarely	Sunscreen use in 1998: never/rarely, often, almost always
Luiz et al. (2012)	Fall-Kontroll	Brasilien	2004-2008	403 15-75	50,5%/49,5%	Alter, Geschlecht	ever vs. never/almost never	Lifetime sunscreen use: never/almost never, often, occasionally, modified
Naldi et al. (2000)	Fall-Kontroll	Italien	1992-1995	1 080 Durchschnitt: 54	57,8%/42,2%	Vergleichbare Alters- und Geschlechtsverteilung	ever vs. never	Sunscreen use: never, sometimes, often

Tabelle 1. Studienmerkmale der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien (Fortführung)

Studie	Studien- design	Land der Erhebung	Zeitraum der Erhebung	Teilnehmer zahl und Alter (Zeit- spanne in Jahren)	Geschlecht (w/m in %)	Matching	Vergleich	Antwort- möglichkeiten in Studien
Nikolaou et al. (2008)	Fall-Kontroll	Griechenland	2000-2004	400 ca.30-79	51%/49%	Alter, Geschlecht	ever vs. never/rarely	Never/rarely, summer/sunny months
Ródenas et al. (1996)	Fall-Kontroll	Spanien	1988-1993	243 20-79	32,5%/67,5%	Vergleichbare Alters- und Geschlechts- verteilung	ever vs. never	Sunscreen use: never, sometimes, always
Savoye et al. (2018)	Fall-Kontroll	Frankreich	1989-2008	3 595 58-83	100%/0%	Alter, Geburtsland, Bildungs- niveau	ever vs. never	Since 25 years: no protection, SPF8, SPF 8- 15, SPF 15-30, SPF >30
Stenehjem et al. (2017)	Kohorte	Norwegen	1999-2012	1 725 24-79	0%/100%	N/A	ever vs. never/rarely	Sunscreen use: rarely/never, often, almost always

Tabelle 1. Studienmerkmale der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien (Fortführung)

Studie	Studien- design	Land der Erhebung	Zeitraum der Erhebung	Teilnehmer zahl und Alter (Zeit- spanne in Jahren)	Geschlecht (w/m in %)	Matching	Vergleich	Antwort- möglichkeiten in Studien
Vranova et al. (2012)	Fall-Kontroll	Tschechische Republik	2010	976 18-69	59,1%/40,9%	Ähnliche Alters- verteilung	ever vs. never	Use of sunscreen in the adulthood: never, occasionally, regularly
Westerdahl et al. (1995)	Fall-Kontroll	Schweden	1988-1990	1 023 15-75	53,4%/46,6%	Alter, Geschlecht, Bezirk	ever vs. never	Use of sunscreen: never, sometimes, almost always
Westerdahl et al. (2000)	Fall-Kontroll	Schweden	1995-1997	1 449 18-80	50,3%/49,7%	Alter, Geschlecht, Bezirk	ever vs. never	Ever used sunscreen, never used sunscreen
Whiteman et al. (1997)	Fall-Kontroll	Australien	1994	192 10-21	N/A	Geschlecht, Schulstufe	ever vs. never/rarely	Sunscreen use on at school: never/rarely, sometimes, often, always

Tabelle 1. Studienmerkmale der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien (Fortführung)

Studie	Studien- design	Land der Erhebung	Zeitraum der Erhebung	Teilnehmer zahl und Alter (Zeit- spanne in Jahren)	Geschlecht (w/m in %)	Matching	Vergleich	Antwort- möglichkeiten in Studien
Wolf et al. (1998)	Fall-Kontroll	Österreich	1993-1994	500 15-89	57,6%/42,4%	N/A	ever vs. never	Use of sunscreen: never, rarely, often
Youl et al. (2002)	Fall-Kontroll	Australien	1987-1994	388 15-19	N/A	Alter, Geschlecht, Wohnort	ever vs. never/rarely	Average lifetime index of sunscreen use at home: never/rarely, often/always, sometimes
Beitner et al. (1990) ¹	Fall-Kontroll	Schweden	1978-1983	1 028 N/A	54,9%/45,1%	Alter, Geschlecht	ever vs. never	Employment of sun protection agents: often/very often, seldom, never
Holly et al. (1995) ¹	Fall-Kontroll	USA	1981-1986	1 382 25-59	100%/0%	5-Jahres- Altersgruppe, Wohnort im selben Land	ever vs. never	Use of sunscreen: almost always, sometimes, never

Tabelle 1. Studienmerkmale der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien (Fortführung)

Studie	Studien- design	Land der Erhebung	Zeitraum der Erhebung	Teilnehmer zahl und Alter (Zeit- spanne in Jahren)	Geschlecht (w/m in %)	Matching	Vergleich	Antwort- möglichkeiten in Studien
Holman et al. (1986) ¹	Fall-Kontroll	Australien	1980-1981	1 014 <80	N/A	5-Jahres- Altersgruppe, Geschlecht, Wahlkreis	ever vs. never	Frequency of use in persons using sunscreens on more than half of the appropriate occasions vs. never
Østerlind et al. (1988) ¹	Fall-Kontroll	Dänemark	1982-1985	1 400 20-79	N/A	Alter, Geschlecht	ever vs. never	Sunscreen use: <10 years, never

Abkürzungen: USA (United States of America) = Vereinigte Staaten von Amerika, N/A = Nicht-Angabe, vs. = versus = gegen, w = weiblich, m = männlich

¹: Studien, die ausschließlich Teil der Subgruppenanalyse sind

4.3 Beschreibungen der inkludierten Studien

Studien der Hauptanalyse:

Autier et al. (1995): Diese in Deutschland, Frankreich und Belgien durchgeführte Fall-Kontroll-Studie hatte als Ziel herauszufinden, inwieweit die Sonnencremenutzung das Melanomrisiko beeinflusst. Hierzu wurden im Rahmen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) zwischen 1991 und 1992 418 Melanom-Patienten und 438 Kontroll Patienten eingeschlossen. Sie alle stammen aus derselben Gemeinde. Es wurden Interviews bei allen Teilnehmern zu Hause durchgeführt. Unter anderem wurden folgende Daten erhoben: erlittenen Sonnenbrände nach dem 14. Lebensjahr, Urlaubswochen pro Jahr die in sonnigen Gegenden verbracht wurden, Haarfarbe, Hautfototyp, Sonnencremenutzung. Es wurden bei der Befragung zwischen drei Sonnencremearten unterschieden: normale Sonnencreme, psorale Sonnencreme (beinhaltet Bräunungsaktivatoren) und Selbstbräuner. Die Ergebnisse zeigten eine aus den Rohdaten errechnete OR für *ever* vs. *never* Sonnencremenutzung von 1,51 (95%-KI = 1,41-2,01).

Bakos et al. (2002): Diese Fall-Kontroll-Studie befasste sich mit der Frage welche Risikofaktoren für das maligne Melanom in der brasilianischen Bevölkerung existieren. Dies war die erste Studie, die in Brasilien zum Thema Hautschutz durchgeführt wurde. Es wurden 103 Fälle einbezogen, die zwischen 1995 und 1998 im Hospital de Clinicas de Porto Alegre mit malignem Melanom diagnostiziert wurden. Ihnen zufällig zugeordnet waren 206 Kontroll-Patienten, die nach Alter, Geschlecht, Ethnie und Wohnort abgestimmt waren und wegen Erkrankungen, die nichts mit Hautkrebs oder sonneninduzierten Hautkrankheiten im Krankenhaus behandelt wurden. Die Teilnehmer im Alter zwischen 20 und 84 Jahren wurden von geschultem Personal befragt und körperlich untersucht. Folgende Daten wurden erhoben: Augenfarbe, Haarfarbe, Sommersprossen, Nävi, Anzahl an Sonnenbränden über die ganze Lebenszeit verteilt, der Sonnencremenutzung, andere physische Sonnenschutzmaßnahmen. Die Ergebnisse zeigten eine aus den Rohdaten errechnete OR für *ever* vs. *never* Sonnencremenutzung von 0,52 (95%-KI = 0,32-0,86).

Espinosa Arranz et al. (1999): Diese Fall-Kontroll-Studie aus Spanien hatte als Ziel, die spanische Bevölkerung auf das Thema malignes Melanom aufmerksam zu machen. Sie untersuchten Sonnenaussetzungsmuster von 116 Melanom Patienten und 235 Kontrollpersonen, die nach Alter und Geschlecht zugeordnet wurden. Alle Teilnehmer, die im Alter zwischen 21 und 87 Jahren waren, wurden aus dem Hospital La Paz, Madrid, ausgewählt. Von 1990 bis 1994 unterzogen sich die Teilnehmer einer körperlichen Untersuchung und wurden vom Krankenhauspersonal befragt. Die Fragen beinhalten unter anderem Angaben zum Wohnort, Gewohnheiten gegenüber der Sonnenaussetzung,

Freizeitaktivitäten, Sonnencremenutzung. Es wurde deutlich, dass die Nutzung von Sonnencreme zu einem verringertem Melanomrisiko führte. Dementsprechend konnte aus den Rohdaten eine OR für *ever* vs. *never* Sonnencremenutzung von 0,4 (95%-KI = 0,24-0,67) errechnet werden.

Green et al. (2011): Diese australische randomisierte, kontrollierte Studie befasste sich mit der Frage, ob eine Langzeitanwendung von Sonnencreme das Melanomrisiko verringert. 1992 wurden hierzu 1 621 Teilnehmer nach dem Zufallsprinzip aus dem Wählerverzeichnis in Nambour, Queensland, Australien im Alter zwischen 25 und 75 Jahren ausgewählt. Sie wurden beauftragt täglich oder nach ihrem eigenen Ermessen Sonnencreme in Kombination mit 30mg Beta-Karotin oder einem Placebo-Zusatz auf Kopf, Hals, Arme und Hände aufzutragen über einen Zeitraum von vier Jahren. Über den gesamten Zeitraum wurden die Teilnehmer nach auftretenden Melanomen untersucht und gegebenenfalls behandelt. Es konnten 33 Melanom-Fälle ermittelt werden. Alle Teilnehmer wurden regelmäßig über ihre Sonnencremenutzung befragt. Von 1996 bis 2002 wurde ein Follow-up mit jährlichen oder zweimal jährlichen Fragebögen mit Fragen bezüglich neuen Hautkrebsdiagnosen, durchschnittlicher Zeit, die draußen verbracht wurde und Sonnencremenutzung durchgeführt. Es wurden in diesem Zeitraum keine neuen Melanom-Diagnosen registriert. Die Ergebnisse zeigten eine aus den Rohdaten errechnete OR für *ever* vs. *never* Sonnencremenutzung von 0,49 (95%-KI = 0,24-1,02).

Klug et al. (2010): Diese amerikanische Fall-Kontroll-Studie in Form eines Leserbriefes, untersuchte den Zusammenhang zwischen Sonnencremenutzung und Melanomrisiko bei 1.662 Teilnehmern sowie bei Mäusen. Miteinbezogen wurden 717 Patienten, die zwischen 1991 und 1992 eine histologisch nachgewiesene Melanomdiagnose an den Universitäten von Pennsylvania und San Francisco, Kalifornien erhielten. Ihnen wurden 945 Kontrollpersonen nach Alter, Geschlecht und Ethnie zugeordnet, die aus derselben geografischen Region entstammten. Die Teilnehmer im Alter zwischen 20 und 79 Jahren wurden von einer geschulten Person befragt bezüglich ihrer Sonnencremenutzung und der Sensitivität ihrer Haut bezüglich Sonneneinstrahlung. Die Ergebnisse zeigten eine aus den Rohdaten errechnete OR für *ever* vs. *never* Sonnencremenutzung von 1,05 (95%-KI = 0,83-1,34).

Lazovich et al. (2011): Diese amerikanische Fall-Kontroll-Studie wollte herausfinden, inwieweit die Art und Weise der Sonnencremenutzung und alternative Sonnenschutzmaßnahmen mit dem Melanomrisiko zusammenhängen. Hierzu wurden 2 268 Teilnehmer mit der Methode der Skin Health Study per Fragebogen und telefonischem Interview befragt. Die 1 167 Melanom Fälle wurden dem Landeskrebsregister in Minnesota und die 1 101 Kontrollpersonen wurden zufällig aus staatlichen Führerscheinsliste entnommen.

Die Teilnehmer im Alter zwischen 25 und 59 Jahren beantworteten Fragen über Sonnencremenutzung und deren Applikationsfrequenz, sowie über alternative Sonnenschutzmaßnahmen. Die Ergebnisse zeigten eine aus den Rohdaten errechnete OR für *ever* vs. *never* Sonnencremenutzung von 1,28 (95%-KI = 1,01-1,63).

Liu et al. (2021): Diese Kohorten Studie wurde in dem Zeitraum von 1998 bis 2017 in Norwegen durchgeführt und umfasste Mitarbeiter der Offshore-Erdölindustrie. Die norwegische Kohorte bestehend aus 27 917 Teilnehmern wurde 1998 von der Cancer Registry of Norway etabliert und Fragebögen an alle ehemaligen oder aktuellen Mitarbeiter gesendet, die zwischen 1965 und 1998 angestellt waren. Die 18 bis 80 Jahre alten Teilnehmer wurden 1998 unter anderem zu ihren Sonnenbränden, Solariumnutzung, Sonnencremenutzung und Sonnenbaden befragt. Der Beginn des Follow-up war 1999 und das Ende 2017. Hierbei wurden 227 Melanom- und 137 SCC-Fälle aufgezeichnet, sowie 27 408 krebsfreie Kontrollpersonen. Die Ergebnisse zeigten eine aus den Rohdaten errechnete OR für *ever* vs. *never/rarely* Sonnencremenutzung von 1,06 (95%KI = 0,79-1,43).

Luiz et al. (2012): Die in der Metropole Sao Paulo, Brasilien durchgeführte Fall-Kontroll-Studie befasste sich mit der Frage, ob eine europäische Abstammung in Brasilien das Melanomrisiko erhöht. Hierzu wurden von Oktober 2004 bis Juli 2008 424 Patienten (202 Melanom-Fälle und 222 Kontrollpersonen) aus drei verschiedenen Krankenhäusern (Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo; Hospital do Câncer Antônio Cândido Camargo; Instituto Brasileiro de Controle do Câncer) in Sao Paulo bezüglich phänotypischer Merkmale, Sonnenaussetzung und Anzahl an Großeltern, die in Europa geboren wurden, befragt. Die Kontrollpersonen wurden aus krebsfreien, weißen, hospitalisierten Patienten der Orthopädie und Gastroenterologie des Hospital das Clínicas ausgewählt. Die Teilnehmer waren im Alter zwischen 15 und 75 Jahren. Die Ergebnisse zeigten eine aus den Rohdaten errechnete OR für *ever* vs. *never/almost never* Sonnencremenutzung von 1,24 (95%-KI = 0,84-1,83).

Naldi et al. (2000): Diese Fall-Kontroll-Studie wurde als Zusammenarbeit von 27 dermatologischen und onkologischen Zentren in Italien im Rahmen der Italian Group for Epidemiologic Research in Dermatology (GISED) durchgeführt. Hierfür wurden zwischen 1992 und 1995 542 neue Melanom-Fälle identifiziert. Diese hatten keine vorherige Melanomdiagnose. Als Kontrollgruppe wurden 538 Patienten derselben Kliniken und einer vergleichbaren Alters- und Geschlechtsverteilung ausgewählt, die eine nichtdermatologische Diagnose erhielten. Die im Durchschnitt 54 Jahre alten Teilnehmer wurden von geschulten Fragestellern interviewt bezüglich ihrer Sonnenaussetzung, Sonnenbrände, Urlaube in der Sonne, Haar-, Augen- und Hautfarbe, ihrer Sonnencremenutzung, des verwendeten

Lichtschutzfaktors und weiterer Merkmale. Die Ergebnisse zeigten eine aus den Rohdaten errechnete OR für *ever* vs. *never* Sonnencremenutzung von 1,14 (95%-KI = 0,89-1,44).

Nikolaou et al. (2008): Die zwischen den Jahren 2000 und 2004 in Griechenland durchgeführte Fall-Kontroll-Studie befasste sich mit dem Thema, ob es eine Assoziation zwischen dem Melanomrisiko und phänotypischen Hautmerkmalen beziehungsweise der Sonnenaussetzung in der südeuropäischen Bevölkerung gibt, da bei dieser Bevölkerung die Melanom-Inzidenzen gering sind. Hierfür wurden im Andreas Sygros Hospital for Skin and Venereal Diseases in Athens 200 vor kurzem mit Melanom diagnostizierte Patienten und 200 Kontrollpersonen, die kein Melanom vorwiesen und Patienten aus anderen Fachrichtungen waren, ausgewählt. Die Kontrollpersonen waren nach Alter und Geschlecht den Patienten zugeordnet. Alle Teilnehmer wurden von geschultem Personal mithilfe eines standardisierten Fragebogens über ihre lebenslange Sonnenaussetzung, Sonnenbrände und ihrem Verhalten in der Sonne befragt. Die Ergebnisse zeigten eine aus den Rohdaten errechnete OR für *ever* vs. *never/rarely* Sonnencremenutzung von 0,61 (95%-KI = 0,4-0,94).

Ródenas et al. (1996): Diese spanische Fall-Kontroll-Studie wurde in der Dermatologie der Granada Universitätsklinik durchgeführt. Die 105 Melanom-Fälle wurden zwischen 1989 und 1993 diagnostiziert. Die 138 Kontrollpersonen waren eine zufällige Zusammenstellung aus Besuchern des Krankenhauses, die zurzeit nicht an einer akuten Krankheit litten. Alle Teilnehmer, deren Alter zwischen 20 und 79 Jahren lag, unterzogen sich einer körperlichen Untersuchung und wurden von einem Dermatologen befragt. Die Fragen umfassten Themen wie Bildung, sozioökonomische Faktoren, Beruf, Alkohol- und Tabakkonsum, Krankengeschichte, familiäre Vorbelastung mit Hautkrankheiten, Sonnenstrahlenaussetzung, Hautreaktionen auf Sonnenaussetzung und Sonnencremenutzung. Die Ergebnisse zeigten eine aus den Rohdaten errechnete OR für *ever* vs. *never* Sonnencremenutzung von 0,38 (95%-KI = 0,21-0,68).

Savoye et al. (2018): Diese französische Fall-Kontroll-Studie wurde von 1989-2008 durchgeführt. Sie untersuchte den Zusammenhang zwischen Einwirkung von UV-Strahlen und dem Hautkrebsrisiko. Aus einer zuvor durchgeführten Kohorten-Studie der Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale aus den Jahren 1989-1991 bei der 98 995 Frauen teilnahmen und Fragebögen über ihren Lebensstil und ihre Krankengeschichte beantworteten, wurden 5 205 Frauen im Alter zwischen 58-83 Jahren ausgewählt. Diese Subgruppe bestand aus 366 Melanom-, 1 027 BCC- und 165 SCC-Fällen denen 3 647 gesunde Kontrollpersonen zugeordnet wurden, die nach Alter, Geburtsland und Bildungsniveau an die Fälle angepasst waren. Den Teilnehmerinnen wurde ein Selbstauskunftsfragebogen zugesandt. In diesem wurde unter anderem nach der Häufigkeit

von schweren Sonnenbränden, dem verwendeten Sonnenschutzfaktor in verschiedenen Lebensabschnitten und der Sonnencreme-Auftrag-Frequenz gefragt. Die Ergebnisse zeigten, dass die Nutzung von einem hohen Lichtschutzfaktor nach dem 25. Lebensjahr positiv mit allen Hautkrebsarten assoziiert war beziehungsweise zu einem erhöhten Hautkrebsrisiko führte (für Melanom adjustierter OR 1,80). Die aus den Rohdaten errechnete OR für *ever* vs. *never* Sonnencremenutzung beträgt 1,78 (95%-KI = 1,24-2,56).

Stenehjem et al. (2017): 1998 wurde im Rahmen des Cancer Registry of Norway eine Umfrage durchgeführt, bei der eine Kohorte von 27 987 Off-Shore Erdölarbeitern Fragen über ihre Arbeitsgeschichte, ihren Lebensstil und ihrer Sonnenaussetzung beantworteten, bevor es zu einer Melanomdiagnose kam. Daraufhin wurden 24 927 männliche Arbeiter im Alter zwischen 24 und 79 Jahren von 1999 bis 2012 begleitet. Hierdurch konnten 112 Melanom-, 70 NMSC-Fälle und 1 643 Kontrollpersonen bis zum Ende des Follow-ups identifiziert werden. Die Ergebnisse zeigten eine aus den Rohdaten errechnete OR für *ever* vs. *never/rarely* Sonnencremenutzung von 1,37 (95%-KI = 0,93-2,02).

Vranova et al. (2012): Diese Fall-Kontroll-Studie wurde 2010 von der Dermatovenerological Clinic of the Královské Vinohrady University Hospital und von der 3rd Faculty of Medicine, Charles University, Prag, Tschechien durchgeführt. Das Ziel dieser Studie war herauszufinden welche Faktoren das Melanomrisiko beeinflussen und ob jüngere Tschechen ein höheres Melanomrisiko haben, als die ältere Generation. Sie befragten die 216 Melanom-Patienten, sowie 762 Kontrollpersonen zusammengestellt aus Studenten im ersten Studienjahr und anderen Freiwilligen, die auf einen Aushang in der Universität reagierten, über ihr Verhalten, unter Sonneneinstrahlung. Die Teilnehmer im Alter zwischen 18 und 69 Jahren beantworteten 19 Fragen über Themen wie Anzahl an Sonnenbränden in der Kindheit, Sonnencremenutzung, Sonnenbaden in der Kindheit und im Erwachsenenalter. Die Ergebnisse zeigten eine aus den Rohdaten errechnete OR für *ever* vs. *never* Sonnencremenutzung von 0,44 (95%-KI = 0,28-0,70).

Westerdahl et al. (1995): Diese Fall-Kontroll-Studie wurde in der Südregion von Schweden zwischen 1988 und 1990 durchgeführt. Sie befasst sich mit dem Thema, ob Sonnencremenutzung und Melanomrisiko in einem Zusammenhang stehen. Hierfür wurden 400 Melanom-Patienten aus der südschwedischen Gesundheitsregion im Alter zwischen 15 und 75 Jahren, die in diesem Zeitraum erstmals mit malignem Melanom diagnostiziert wurden, mit einbezogen. 640 Kontrollpersonen wurden den Fällen nach Geschlecht, Alter und Bezirk zugeordnet, und entstammten dem nationalen Bevölkerungsregister. Allen Teilnehmern wurde ein Fragebogen zugesandt, der Fragen zu Themen wie die Anzahl an Nävi, Sommersprossen, Haar- und Augenfarbe und Sonnencremenutzung beinhalteten. Die Ergebnisse zeigten eine

aus den Rohdaten errechnete OR für *ever* vs. *never* Sonnencremenutzung von 1,48 (95%-KI = 1,10-1,99).

Westerdahl et al. (2000): Diese in Schweden zwischen 1995 und 1997 durchgeführte Fall-Kontroll-Studie befragte 558 neu diagnostizierte Melanom-Fälle und 891 Kontrollpersonen über ihre Sonnencremenutzung und setzte diese unter anderem ins Verhältnis zu körperlichen Merkmalen. Die Melanom-Fälle wurden aus dem regionalen Tumor Register ausgewählt, während die Kontrollpersonen nach dem Zufallsprinzip aus dem nationalen Bevölkerungsregister entstammen. Die Teilnehmer im Alter zwischen 18 und 80 Jahren wurden zu Themen wie Haarfarbe, Hautfarbetyp, Sonnencremenutzung, Lichtschutzfaktor, Anzahl an Jahren in denen sie regelmäßig Sonnencreme genutzt hatten, vergangene Sonnenbrände, Anzahl an Nävi, Häufigkeit von Sonnenbädern zwischen April und September und Dauer der einzelnen Sonnenbäder mit Hilfe eines Fragebogens befragt. Die Studienergebnisse zeigten, dass Teilnehmer die Sonnencreme nutzten, kein verringertes Melanomrisiko aufwiesen. Dementsprechend konnte aus den Rohdaten eine OR für *ever* vs. *never* Sonnencremenutzung von 1,27 (95%-KI = 1,00-1,61) errechnet werden.

Whiteman et al. (1997): Diese Fall-Kontroll-Studie aus Australien, wurde mit Patienten durchgeführt, die in der Kindheit mit malignem Melanom diagnostiziert wurden. Alle Melanom-Patienten wurden in den Jahren 1987-1994 diagnostiziert und dem Krebsregister von Queensland, Australien, gemeldet. Hiervon konnten 52 Fälle verwendet werden. Ihnen wurden jeweils 3 Kontrollpersonen (insgesamt 156 Kontrollpersonen), die dasselbe Geschlecht hatten und in dieselbe Schulklasse gingen, zugeordnet. 1994 wurden alle Teilnehmer sowie ein dazugehöriges Elternteil separat voneinander von medizinischem Personal befragt und körperlich untersucht. Gefragt wurde unter anderem Themen wie die Augen- und Haarfarbe, Sonnenaussetzung, Sonnenbrände, Sonnensensibilität, die Fähigkeit zu Bräunen, die Sonnencremenutzung und die Dichte an fazialen Sommersprossen. Die Ergebnisse zeigten eine aus den Rohdaten errechnete OR für *ever* vs. *never/rarely* Sonnencremenutzung von 1,71 (95%-KI = 0,88-3,3).

Wolf et al. (1998): Diese Fall-Kontroll-Studie aus Österreich wurde von 1993 bis 1994 durchgeführt. Sie untersuchte das Melanomrisiko in Zusammenhang mit phänotypischen Markern, dem Einfluss von Sonnenlicht und der Nutzung von Sonnencreme. 193 Melanom-Fälle und 319 Kontrollpersonen wurden aus der Dermatologie der Universität in Graz ausgewählt. Teilnehmer mussten österreichischen Ursprungs sein. Zu Fällen wurden nur Patienten gezählt, die ein histopathologisch bestätigtes Melanom hatten und Kontrollpersonen hatten keine vorherige Hautkrebsgeschichte oder präkanzerogene Hautdefekte. Alle Teilnehmer beantworteten einen Fragebogen bezüglich Hautmerkmale, Haar-, Augen- und

Hautfarbe, Hautfototyp, Sonnensensibilität, Freizeit verbracht in der Sonne, Sonnencremenutzung sowie weiterer Kriterien. Die Ergebnisse zeigten eine aus den Rohdaten errechnete OR für *ever* vs. *never* Sonnencremenutzung von 1,32 (95%-KI = 0,92-1,9).

Youl et al. (2002): Diese australische Fall-Kontroll-Studie untersuchte die Risikofaktoren für malignes Melanom bei Jugendlichen im Alter zwischen 15 und 19 Jahren. 201 geeignete Melanom-Fälle wurden dem Queensland Cancer Registry entnommen, in dem alle Melanom-Ereignisse seit 1982 registriert werden müssen. Sie wurden zwischen 1987 und 1994 erstmals mit malignem Melanom diagnostiziert. Ihnen wurden 205 Kontrollpersonen nach Alter, Geschlecht und Wohnort zugeordnet. Die Kontrollpersonen wurden teilweise nach dem Zufallsprinzip im Wählerverzeichnis von Queensland, teilweise jedoch auch von der elektronischen Auflistung der Telefonnummern des jeweiligen Areals entnommen. 184 Teilnehmer unterzogen sich einer körperlichen Untersuchung. Alle Teilnehmer wurden, wenn möglich persönlich befragt. Hierbei wurden unter anderem Fragen bezüglich der Anzahl an Nävi, Haarfarbe, Augenfarbe, Sommersprossen, der Fähigkeit zu bräunen, Sonnenbrände, der Sonnenaussetzung und der Sonnencremenutzung gestellt. Die Ergebnisse zeigten eine aus den Rohdaten errechnete OR für *ever* vs. *never/rarely* Sonnencremenutzung von 1,01 (95%-KI = 0,68-1,50).

Studien bei denen die OR nicht selbsterrechnet werden konnten:

Beitner et al. (1990): Diese Fall-Kontroll-Studie aus Schweden umfasste 1 028 Teilnehmer aus der Region Stockholm und befasste sich mit dem Thema inwiefern die Hautfarbe und Sonnenexposition mit der Entstehung eines malignen Melanoms zusammenhängen. Hierfür wurden 523 Männer und Frauen, die im Zeitraum zwischen 1978 und 1983 mit malignem Melanom diagnostiziert wurden, miteinbezogen. Ihnen wurden 505 Kontrollpersonen nach Geschlecht und Alter zugeordnet. Alle Fall-Patienten füllten einen Fragenbogen während ihrer Wartezeit im Wartezimmer aus. Alle Kontrollpersonen bekamen den gleichen Fragebogen per Post zugesandt. Der Fragebogen umfasste 10 Fragen unter anderem bezüglich körperlicher Merkmale, der Gewohnheiten der Teilnehmer in Bezug auf Sonnenaussetzung sowie Sonnenschutzmaßnahmen. Die Studie veröffentlichte einen RR für *often, very often* vs. *never* Sonnencremenutzung von 1,8 (95%-KI = 1,2-2,7).

Holly et al. (1995): Diese in den USA an Frauen durchgeführte Fall-Kontroll-Studie, befasste sich mit dem Thema, ob unterschiedliche Risikofaktoren bezüglich UV-Strahlung das Melanomrisiko beeinflussen. Hierfür wurden 452 Frauen im Alter zwischen 25 und 59 Jahren, die in den Jahren 1981 und 1986 mit malignem Melanom diagnostiziert wurden und in der

San Francisco Region lebten, eingeschlossen. Diesen Patientinnen wurden 930 Kontrollpersonen nach Wohnort und 5-jährigem Geburtszeitraum zugeordnet. Alle Teilnehmerinnen unterzogen sich einer Befragung, die bei ihnen zuhause stattfand. Gestellte Fragen waren unter anderem: Krankengeschichte, Einnahme von weiblichen Hormonen, Körpermaße und -gewicht, äußerliche Merkmale, in der Sonne verbrachte Zeit vor dem 12. Lebensjahr, Sonnenbrandanfälligkeit und -intensität sowie Nutzung von Sonnencreme. Die umgerechnete OR bezüglich der Sonnencremenutzung vor der Diagnose im *ever vs. never* Schema ergab einen Wert von 0,62 (95%-KI = 0,48-0,83).

Holman et al. (1986): Diese Fall-Kontroll-Studie aus dem westliche Teil Australiens befasste sich mit dem Zusammenhang zwischen Melanomrisiko und der beruflichen und freizeitlichen Sonnenaussetzung, der gewöhnlich getragenen Kleidung, der Sonnenbrandhistorie und der Nutzung von Sonnencreme. Hierfür ermittelten sie alle Patienten, die zum ersten Mal mit histologisch bestätigtem malignem Melanom diagnostiziert wurden, indem sie alle Meldungen von privaten und öffentlichen Laboren aus den Jahren 1980 und 1981 berücksichtigten. Sechs Pathologen untersuchten einer Mehrzahl der sich daraus ergebenden Fälle. In die Studie miteinbezogen wurden daraufhin 507 Melanompatienten, die jünger als 80 Jahre alt waren. Ihnen wurden 507 randomisierte Kontrollpersonen aus dem Wählerverzeichnis des Commonwealth und der öffentlichen Schulen nach Geschlecht, 5-jährigem Geburtszeitraum und Wahlbezirk zugeordnet. Alle Teilnehmer wurden in ihrem Zuhause einer Befragung unterzogen, mit Fragen unter anderem bezüglich ihrer Haut-, Haar- und Augenfarbe, tastbarer Nävi, Sonnenaussetzung, Ernährung, Hormoneinnahme sowie Sonnencremenutzung. Die Studienergebnisse zeigten, dass der Vergleich zwischen Personen, die keine Sonnencreme benutzten mit Personen, die bei mehr als der Hälfte der Zeit bei Sonnenaussetzung Sonnencreme nutzten die OR bei 1,10 (95%-KI = 0,76-1,58) lag und somit kein signifikanter Zusammenhang zwischen Sonnencremenutzung und Melanomrisiko besteht.

Østerlind et al. (1988): Diese Fall-Kontroll-Studie aus Dänemark untersuchte in den Jahren 1982 bis 1985 den Zusammenhang zwischen UV-Exposition und Melanomrisiko. Es wurden 474 Melanom-Fälle von den 516 in diesem Zeitraum diagnostizierten Patienten miteinbezogen. 926 Kontrollpersonen aus dem nationalen Bevölkerungsregister wurden nach Alter und Geschlecht zugeordnet. Die Teilnehmer im Alter zwischen 20 und 79 Jahren wurden von vier geschulten Interviewern befragt. Es wurden unter anderem Daten bezüglich schmerzhafter Sonnenbrände, Anzahl an schweren Sonnenbränden, Sonnenbäder, regelmäßige Teilnahme an Freizeitaktivitäten unter freiem Himmel, Urlaube in der Sonne, UV-Strahlen-Exposition, Solariumnutzung und Sonnencremenutzung erhoben. Die Ergebnisse zeigten eine per Metaanalyse errechnete (siehe Kap. 3.4) OR für *ever vs. never* Sonnencremenutzung von 1,22 (95%-KI = 1,01-1,48).

4.4 Qualitätsbeurteilung der Studien

Alle Studien wurden nach ihrer Qualität mithilfe des MNOS (modifizierte Newcastle-Ottawa quality assessment scale, vgl. Kap. 3.3) bewertet. Dabei erreichten 21 Studien einen Wert von fünf oder mehr Punkten. Neun Punkte konnten maximal zugeordnet werden. Nur zwei Studien (Stenehjem et al., 2017; Vranova et al., 2012) schnitten mit einem geringeren Ergebnis ab, wobei beide jeweils vier Punkte erhielten. Die nachstehende Tabelle 2 fasst die Ergebnisse der Bewertung zusammen.

Tabelle 2. Qualitätsbeurteilung der Studien mit *modified Newcastle-Ottawa quality assessment scale (MNOS)* (vgl. Kap. 3.3)

Kriterien	1.1	1.2	1.3	1.4	2.1	3.1	3.2	3.3	Summe
Studien									
Autier et al. (1995)	*	*	*	*	**	*	*	-	8
Bakos et al. (2002)	*	*	*	-	**	*	*	-	7
Espinosa Arranz et al. (1999)	*	*	*	-	**	*	*	-	7
Green et al. (2011) ³	*	*	*	-	--	*	*	*	6
Klug et al. (2010)	*	-	*	-	**	*	*	-	6
Lazovich et al. (2011)	*	*	-	*	**	*	-	-	6
Liu et al. (2021) ²	*	*	*	*	--	*	*	-	6
Luiz et al. (2012)	*	*	*	*	**	*	*	-	8
Naldi et al. (2000)	*	*	*	-	**	*	-	-	6
Nikolaou et al. (2008)	*	*	-	*	**	*	-	-	6
Ródenas et al. (1996)	*	*	-	-	**	*	*	-	6
Savoye et al. (2018)	*	*	-	*	**	*	*	-	7
Stenehjem et al. (2017) ²	*	*	-	-	--	*	*	-	4
Vranova et al. (2012)	*	-	-	*	_*	*	-	-	4
Westerdahl et al. (1995)	*	*	-	-	**	*	*	-	6
Westerdahl et al. (2000)	*		-	*	**	*	*	-	6
Whiteman et al. (1997)	*	*	*	-	**	*	*	-	7
Wolf et al. (1998)	*	*	*	*	--	*	-	-	5
Youl et al. (2002)	*	*	-	-	**	*	*	-	6
Beitner et al. (1990) ¹	*	-	*	-	**	-	*	-	5
Holly et al. (1995) ¹	*	*	*	-	**	*	*	-	7
Holman et al. (1986) ¹	*	*	-	-	**	*	*	-	6
Østerlind et al. (1988) ¹	*	*	*	-	**	*	*	-	7

Beschreibung für Fall-Kontroll-Studien: 1: Selektion: 1.1: liegt eine adäquate Falldefinition vor?, 1.2: Repräsentativität der Fälle, 1.3: Selektion der Kontrollpersonen, 1.4: Definition der Kontrollpersonen, 2: Vergleichbarkeit: 2.1: Vergleichbarkeit der Fälle und Kontrollpersonen: ein Stern für Kontrolle nach dem Alter, ein zweiter Stern für Matching eines weiteren Kriteriums, 3: Exposition: 3.1: Feststellung der Exposition, 3.2: Gleiche Methode der Feststellung für Fälle und Kontrollpersonen, 3.3: Nichtbeantwortungsrate

Beschreibung für Kohorten Studien: 1: Selektion: 1.1: Repräsentativität der ausgesetzten Kohorte, 1.2: Selektion der nicht-ausgesetzten Kohorte, 1.3: Feststellung der Exposition, 1.4: Darlegung, dass das untersuchte Ergebnis nicht schon vor dem Studienbeginn vorlag, 2: Vergleichbarkeit: 2.1: Vergleichbarkeit der Kohorten: ein Stern für Kontrolle nach dem Alter, ein zweiter Stern für Matching eines weiteren Kriteriums, 3: Ergebnis: 3.1: Beurteilung des Ergebnisses, 3.2: War das Follow-up lang genug, damit das Ergebnis eintreten kann?, 3.3: Angemessenheit des Follow-ups der Kohorten

¹: Studien, die ausschließlich in die Subgruppenanalyse miteingeflossen sind

²: Kohorten Studien

³: randomisierte kontrollierte Studie

Für alle Studien wurde auch das Evidenzniveau und der Empfehlungsgrad nach dem *Oxford Center of Evidence Based Medicine (OCEBM)* (Working Group, 2011) bestimmt (vgl. Kap. 3.3). Den meisten Studien wurde das Evidenzniveau 3b (78,26%) und der Empfehlungsgrad B (86,96%) zugeordnet. Alle Zuordnungen wurden in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3. Evidenzniveau und Empfehlungsgrad nach dem *Oxford Center of Evidence Based Medicine (OCEBM)* (Working Group, 2011) (Quelle: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>):

Studien	Evidenzniveau	Empfehlungsgrad
Autier et al. (1995)	3b	B
Bakos et al. (2002)	3b	B
Espinosa Arranz et al. (1999)	3b	B
Green et al. (2011) ³	2b	B
Klug et al. (2010)	3b	B
Lazovich et al. (2011)	3b	B
Liu et al. (2021) ²	2b	B
Luiz et al. (2012)	3b	B
Naldi et al. (2000)	3b	B
Nikolaou et al. (2008)	3b	B
Ródenas et al. (1996)	3b	B
Savoye et al. (2018)	3b	B
Stenehjem et al. (2017) ²	4	C
Vranova et al. (2012)	4	C
Westerdahl et al. (1995)	3b	B
Westerdahl et al. (2000)	3b	B
Whiteman et al. (1997)	3b	B
Wolf et al. (1998)	3b	B
Youl et al. (2002)	3b	B
Beitner et al. (1990) ¹	4	C
Holly et al. (1995) ¹	3b	B
Holman et al. (1986) ¹	3b	B
Østerlind et al. (1988) ¹	3b	B

2b: einzelnen Kohorten Studien oder mäßigen randomisiert kontrollierten Studien

3b: einzelne Fall-Kontroll-Studien

4: Fallserien und Fall-Kontroll- beziehungsweise Kohorten-Studien mit schlechter Qualität

Grad A: Evidenzniveau 1

Grad B: Evidenzniveaus 2 und 3

Grad C: Evidenzniveau 4

¹: Studien, die ausschließlich in die Subgruppenanalyse miteingeflossen sind

²: Kohorten Studien

³: randomisierte kontrollierte Studie

4.5 Metaanalyse

Es wurden 19 Studien in die Metaanalyse eingeschlossen. Hauptmerkmal war der Vergleich *ever* vs. *never/rarely*. Eine Gesamtanzahl von 43 132 Probanden nahmen an den Studien teil. Dabei handelte es sich um 5 772 Fälle und 37 360 Kontrollpersonen. Die Studiengrößen variierten zwischen 243 mit 105 Fällen zu 138 Kontrollpersonen und 24 170 mit 188 Fällen zu 23 982 Kontrollpersonen. Jeweils zwei Studien wurden in Nord-Amerika und Süd-Amerika durchgeführt, jeweils vier in Nord- und Mittel und Süd-Europa und drei in Australien.

In der Tabelle 4 werden die Daten zusammengefasst, die für diese Metaanalyse in das Statistikprogramm R eingegeben wurden und zur Berechnung der einzelnen OR verwendet wurden (vgl. Kap. 3.4).

Tabelle 4. Überblick der einzelnen Studien von *ever* vs. *never/rarely*

Studie	F: S	F: kS	K: S	K: kS	n	OR [95%-K]	MNOS	Lage (0=Nord-Amerika, 1=Süd-Amerika, 2=Nord-Europa, 3=Mittel-Europa, 4=Süd-Europa, 5= Australien)	Geschlecht (0=Männer und Frauen, 1=Männer, 2=Frauen)
Autier et al. (1995)	230	145	211	201	787	1.51 [1.12-2.01]	8	3	N/A
Bakos et al. (2002)	33	69	96	105	303	0.52 [0.32-0.86]	7	1	0
Espinosa Arranz et al. (1999)	24	92	93	142	351	0.4 [0.24-0.67]	7	4	0
Green et al. (2011)	11	22	801	787	1 621	0.49 [0.24-1.02]	6	5	0
Klug et al. (2010)	570	147	743	202	1 662	1.05 [0.83-1.34]	6	0	N/A
Lazovich et al. (2011)	1 008	149	922	175	2 254	1.28 [1.01-1.63]	6	0	N/A
Liu et al. (2021) ⁴	119	69	14 862	9 120	24 170	1.06 [0.79-1.43]	6	2	0
Luiz et al. (2012) ⁴	116	85	111	101	413	1.24 [0.84-1.83]	8	1	0
Naldi et al. (2000)	261	281	242	296	1 080	1.14 [0.89-1.44]	6	4	0
Nikolaou et al. (2008) ⁴	52	148	73	127	400	0.61 [0.4-0.94]	6	4	0
Ródenas et al. (1996)	21	84	55	83	243	0.38 [0.21-0.68]	6	4	0
Savoye et al. (2018)	301	35	2 699	560	3 595	1.78 [1.24-2.56]	7	3	2
Stenehjem et al. (2017) ⁴	63	48	790	824	1 725	1.37 [0.93-2.02]	4	2	1

Tabelle 4. Überblick der einzelnen Studien von *ever* vs. *never/rarely* (Fortführung)

Studie	F: S	F: kS	K: S	K: kS	n	OR [95%-K]	MNOS	Lage (0=Nord-Amerika, 1=Süd-Amerika, 2=Nord-Europa, 3=Mittel-Europa, 4=Süd-Europa, 5= Australien)	Geschlecht (0=Männer und Frauen, 1=Männer, 2=Frauen)
Vranova et al. (2012)	184	32	706	54	976	0.44 [0.28-0.7]	4	3	0
Westerdahl et al. (1995)	307	84	450	182	1 023	1.48 [1.1-1.99]	6	2	0
Westerdahl et al. (2000)	413	145	616	275	1 449	1.27 [1-1.61]	6	2	0
Whiteman et al. (1997) ⁴	25	23	56	88	192	1.71 [0.88-3.3]	7	5	N/A
Wolf et al. (1998)	146	41	244	69	500	1.01 [0.65-1.56]	5	3	0
Youl et al. (2002) ⁴	100	89	105	94	388	1.01 [0.68-1.5]	6	5	N/A

F = Fälle, K = Kontrollpersonen, S = Sonnencremenutzung, kS = keine Sonnencremenutzung, n = Gesamte Teilnehmerzahl (Fälle + Kontrollpersonen), OR = Odds Ratio = Chancenverhältnis, KI = Konfidenzintervall, MNOS = modified Newcastle-Ottawa quality assessment Scale, N/A = Nicht-Angabe

⁴: Studien mit *never/rarely* beziehungsweise *never/almost never*

Das Ergebnis der Metaanalyse ergibt eine OR von 0,98 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,79-1,21 und p-Wert von 0,8307. Dies ist als statistisch nicht signifikant zu werten. Dies bedeutet, dass sich kein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen der Sonnencremenutzung in den Kategorien jemals vs. niemals/selten und dem Erkranken an malignem Melanom nachweisen ließ.

Zur Beurteilung der Heterogenität zwischen den Studien, wurden zwei statistische Größen erhoben: der Cochran's Q-Test durchgeführt sowie I^2 berechnet. Mit einem Wert von 86,8988 ($p < 0,0001$) spricht das Ergebnis des Q-Tests für Heterogenität. Der Wert von I^2 mit 85,94% unterstreicht dies.

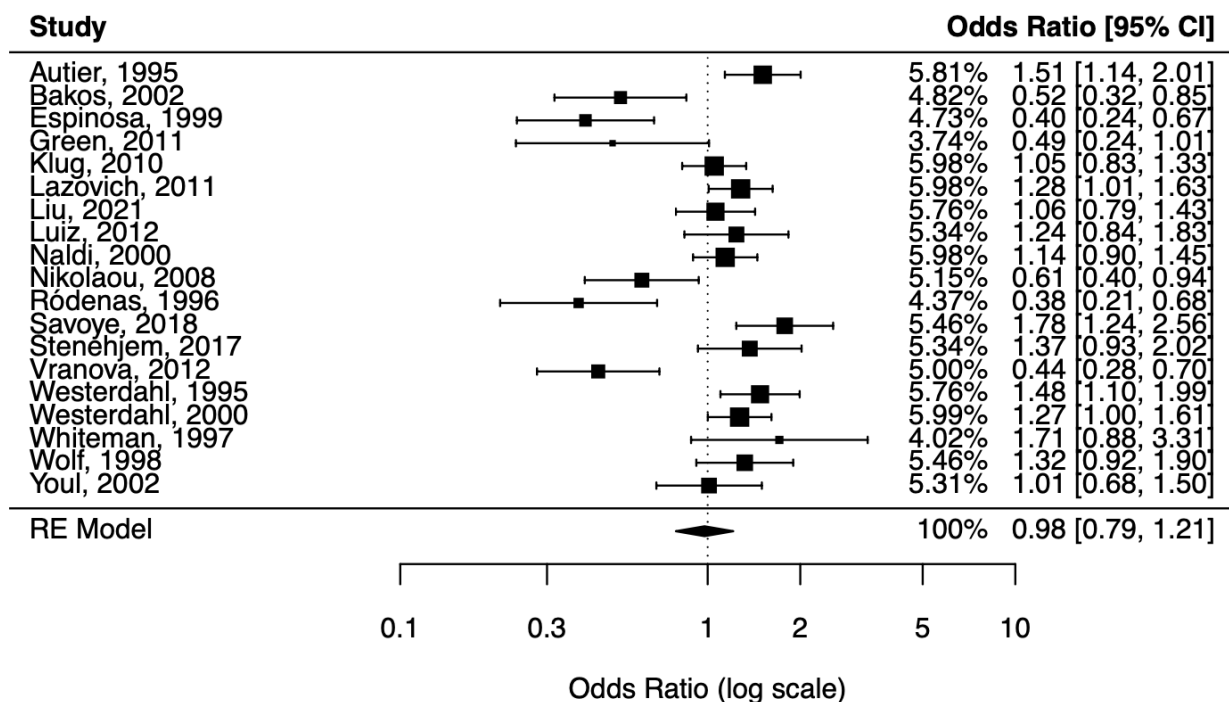


Abbildung 3. Forest plot der Metaanalyse zur Assoziation von Sonnencremenutzung mit dem Melanomrisiko (*ever vs. never/rarely*)

CI = confidence intervall = Konfidenzintervall

Um einen möglichen Publikationsbias zu detektieren, wurde die Asymmetrie des Funnel plots mithilfe des Egger Test kontrolliert. Dieser ergab einen p-Wert von 0,0018, wodurch ein Publikationsbias angezeigt wird.

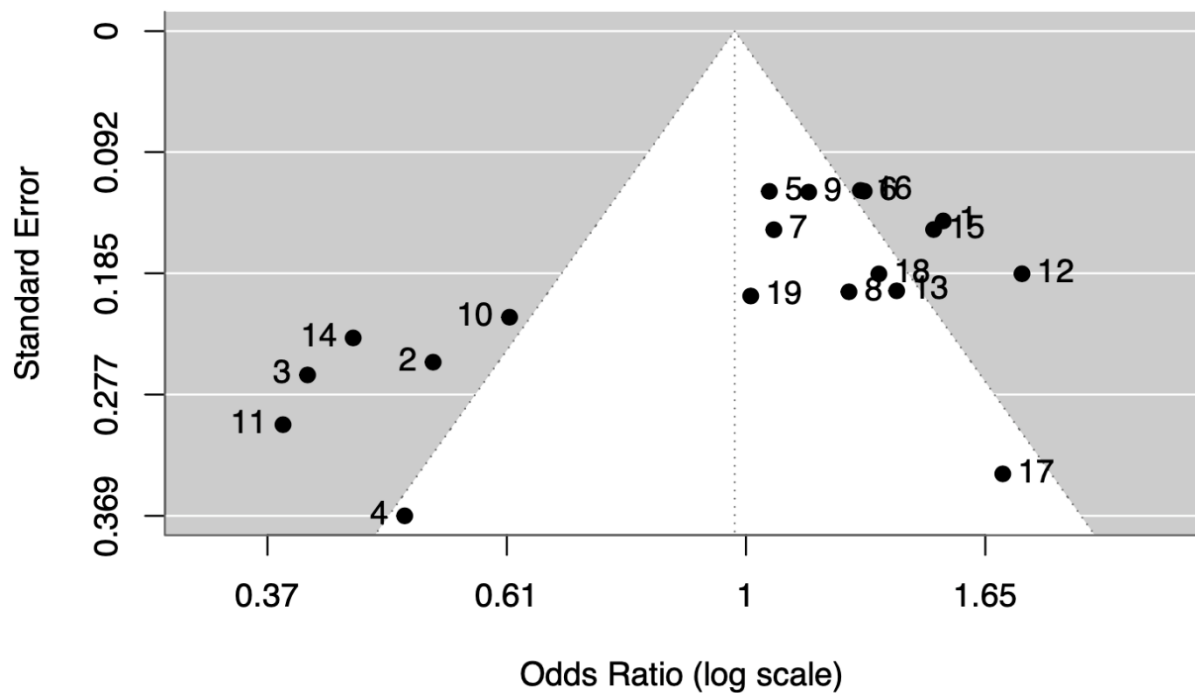


Abbildung 4. Funnel plot (Trichterdiagramm) der Metaanalyse zur Assoziation von Sonnencremenutzung mit dem Melanomrisiko (*ever vs. never/rarely*)

4.6 Metaregression

4.6.1 Moderationsanalyse bezogen auf die Studienqualität (MNOS)

Diese Moderatoranalyse wurde durchgeführt, um zu untersuchen, ob die Studienqualität einen Einfluss auf den Zusammenhang zwischen der Sonnencremenutzung und dem Melanomrisiko hat.

Es wurden 19 Studien eingeschlossen.

Die Ergebnisse des Moderationstests ($QM = 1,74$; $p = 0,78$) deuten darauf hin, dass die Studienqualität keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Zusammenhang zwischen Sonnencremenutzung und dem Melanomrisiko hat.

Der I^2 von 88,37% weist auf eine weiterhin hohe Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien hin, die durch die Moderatorvariable *Studienqualität* nicht signifikant verringert werden konnte.

4.6.2 Moderationsanalyse bezogen auf das Geschlecht

Diese Moderatoranalyse wurde durchgeführt, um zu untersuchen, ob das Geschlecht einen Einfluss auf den Zusammenhang zwischen der Sonnencremenutzung und dem Melanomrisiko hat.

14 Studien wurden hierfür verwendet, nachdem 5 Studien (Autier et al., 1995; Klug et al., 2010; Lazovich et al., 2011; Whiteman et al., 1997; Youl et al., 2002) mangels entsprechender Daten ausgeschlossen wurden.

Die Ergebnisse des Moderationstests ($QM = 3,06$; $p = 0,22$) deuten darauf hin, dass das Geschlecht keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Zusammenhang zwischen Sonnencremenutzung und dem Melanomrisiko hat.

Der I^2 von 86,87% weist auf eine weiterhin hohe Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien hin, die durch die Moderatorvariable *Geschlecht* nicht signifikant verringert werden konnte.

4.6.3 Moderationsanalyse bezogen auf die geographische Lage

Diese Moderatoranalyse wurde durchgeführt, um zu untersuchen, ob die geographische Lage einen Einfluss auf den Zusammenhang zwischen der Sonnencremenutzung und dem Melanomrisiko hat.

Es wurden 19 Studien miteinbezogen.

Die Ergebnisse des Moderationstests ($QM = 6,69$; $p = 0,24$) deuten darauf hin, dass die geographische Lage keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Zusammenhang zwischen Sonnencremenutzung und dem Melanomrisiko hat.

Der I^2 von 84,22% weist auf eine weiterhin hohe Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien hin, die durch die Moderatorvariable *geographische Lage* nicht signifikant verringert werden konnte.

4.6.3.1 Subgruppenanalyse: geographische Lage: Nord-Amerika (0)

Das Ergebnis der Subgruppenanalyse für die Lage *Nord-Amerika* ergibt eine OR von 1,16 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,95-1,41 und p-Wert von 0,1354. Dies ist als statistisch nicht signifikant zu werten. Dies bedeutet, dass bei einer Reduktion auf das Gebiet *Nord-Amerika* der Zusammenhang zwischen Sonnencremenutzung und Melanomrisiko weiterhin statistisch nicht signifikant bleibt.

Zur Beurteilung der Heterogenität zwischen den Studien, wurde der Cochran's Q-Test durchgeführt sowie I^2 berechnet. Mit einem Wert von 1,31 ($p = 0,25$) spricht das Ergebnis des Q-Tests für Heterogenität. Der Wert von I^2 mit 23,94% unterstreicht dies.

Eine Subgruppenanalyse mit weniger als 10 Studien durchzuführen, ist laut dem Cochrane Handbook nicht empfehlenswert. Deshalb sind die Ergebnisse der Subgruppenanalyse bezüglich ihrer Aussage vorsichtig zu beurteilen (J. P. T. Higgins et al., 2019).

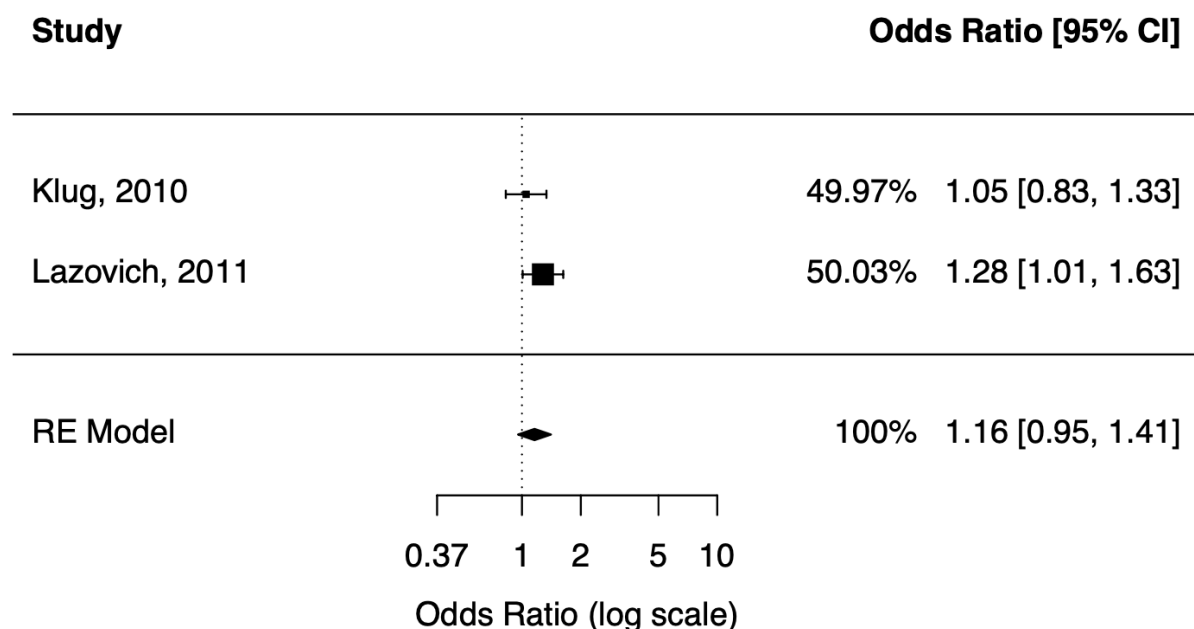


Abbildung 5. Subgruppenanalyse der geographischen Lage: Nord-Amerika (0)

4.6.3.2 Subgruppenanalyse: geographische Lage: Süd-Amerika (1)

Das Ergebnis der Subgruppenanalyse für die Lage *Süd-Amerika* ergibt eine OR von 0,81 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,35-1,91 und p-Wert von 0,6361. Dies ist als statistisch nicht signifikant zu werten. Dies bedeutet, dass bei einer Reduktion auf das Gebiet *Süd-Amerika* der Zusammenhang zwischen Sonnencremenutzung und Melanomrisiko weiterhin statistisch nicht signifikant bleibt.

Zur Beurteilung der Heterogenität zwischen den Studien, wurde der Cochran's Q-Test durchgeführt sowie I^2 berechnet. Mit einem Wert von 7,33 ($p = 0,0068$) spricht das Ergebnis des Q-Tests für Heterogenität. Der Wert von I^2 mit 86,35% unterstreicht dies.

Eine Subgruppenanalyse mit weniger als 10 Studien durchzuführen, ist laut dem Cochrane Handbook nicht empfehlenswert. Deshalb sind die Ergebnisse der Subgruppenanalyse bezüglich ihrer Aussage vorsichtig zu beurteilen (J. P. T. Higgins et al., 2019).

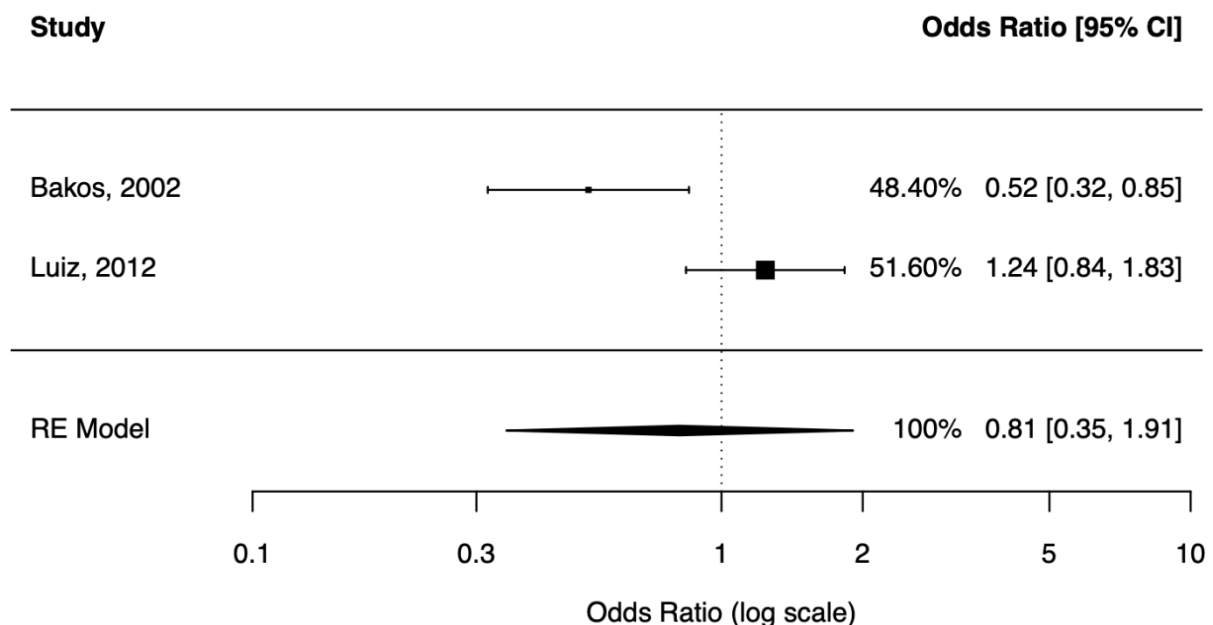


Abbildung 6. Subgruppenanalyse der geographischen Lage: Süd-Amerika (1)

4.6.3.3 Subgruppenanalyse: geographische Lage: Nord-Europa (2)

Das Ergebnis der Subgruppenanalyse für die Lage *Nord-Europa* ergibt eine OR von 1,28 mit einem 95% Konfidenzintervall von 1,10-1,48 und p-Wert von 0,0011. Dies ist als statistisch signifikant zu werten. Dies bedeutet, dass bei einer Reduktion auf das Gebiet *Nord-Europa* der Zusammenhang zwischen Sonnencremenutzung und Melanomrisiko statistische Signifikanz gewinnt. Diesem Ergebnis nach würde die Nutzung von Sonnencreme das Melanomrisiko in Nord-Europa erhöhen.

Zur Beurteilung der Heterogenität zwischen den Studien, wurde der Cochran's Q-Test durchgeführt sowie I^2 berechnet. Mit einem Wert von 2,59 ($p = 0,46$) spricht das Ergebnis des Q-Tests gegen Heterogenität. Der Wert von I^2 mit 00,00% unterstreicht dies.

Eine Subgruppenanalyse mit weniger als 10 Studien durchzuführen, ist laut dem Cochrane Handbook nicht empfehlenswert. Deshalb sind die Ergebnisse der Subgruppenanalyse bezüglich ihrer Aussage vorsichtig zu beurteilen (J. P. T. Higgins et al., 2019).

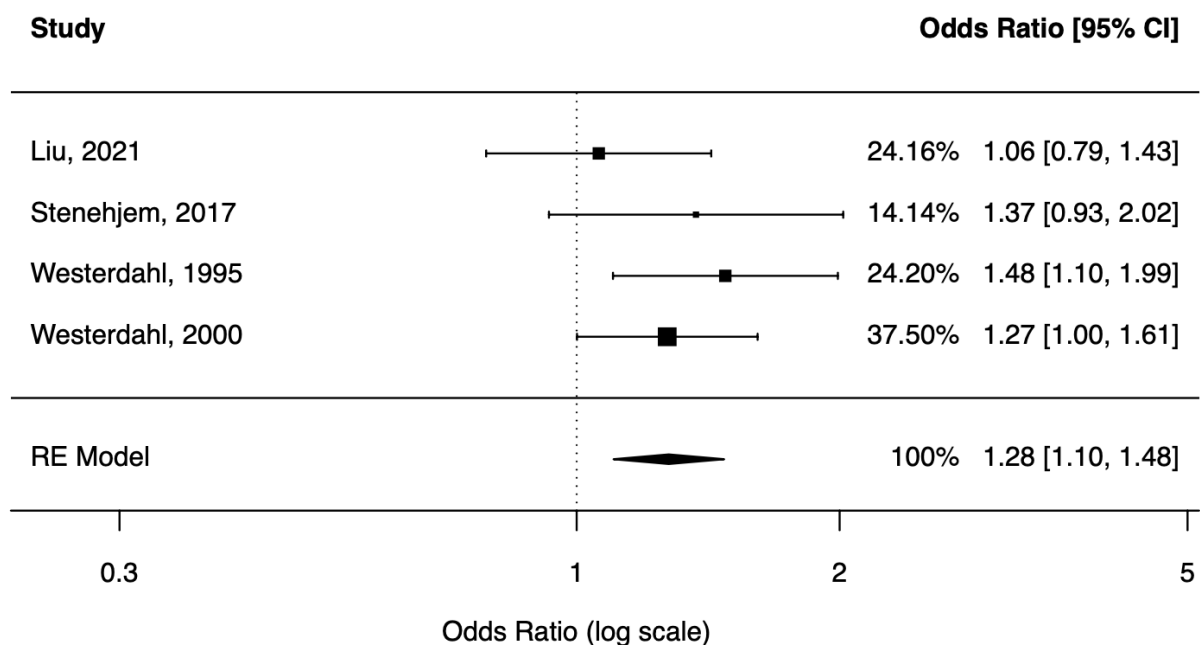


Abbildung 7. Subgruppenanalyse der geographischen Lage: Nord-Europa (2)

4.6.3.4 Subgruppenanalyse: geographische Lage: Mittel-Europa (3)

Das Ergebnis der Subgruppenanalyse für die Lage *Mittel-Europa* ergibt eine OR von 1,13 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,62-2,07 und p-Wert von 0,6808. Dies ist als nicht signifikant zu werten. Dies bedeutet, dass bei einer Reduktion auf das Gebiet *Mittel-Europa* der Zusammenhang zwischen Sonnencremenutzung und Melanomrisiko weiterhin statistisch nicht signifikant bleibt.

Zur Beurteilung der Heterogenität zwischen den Studien, wurde der Cochran's Q-Test durchgeführt sowie I^2 berechnet. Mit einem Wert von 25,37 ($p < 0,0001$) spricht das Ergebnis des Q-Tests für Heterogenität. Der Wert von I^2 mit 91,07% unterstreicht dies.

Eine Subgruppenanalyse mit weniger als 10 Studien durchzuführen, ist laut dem Cochrane Handbook nicht empfehlenswert. Deshalb sind die Ergebnisse der Subgruppenanalyse bezüglich ihrer Aussage vorsichtig zu beurteilen (J. P. T. Higgins et al., 2019).

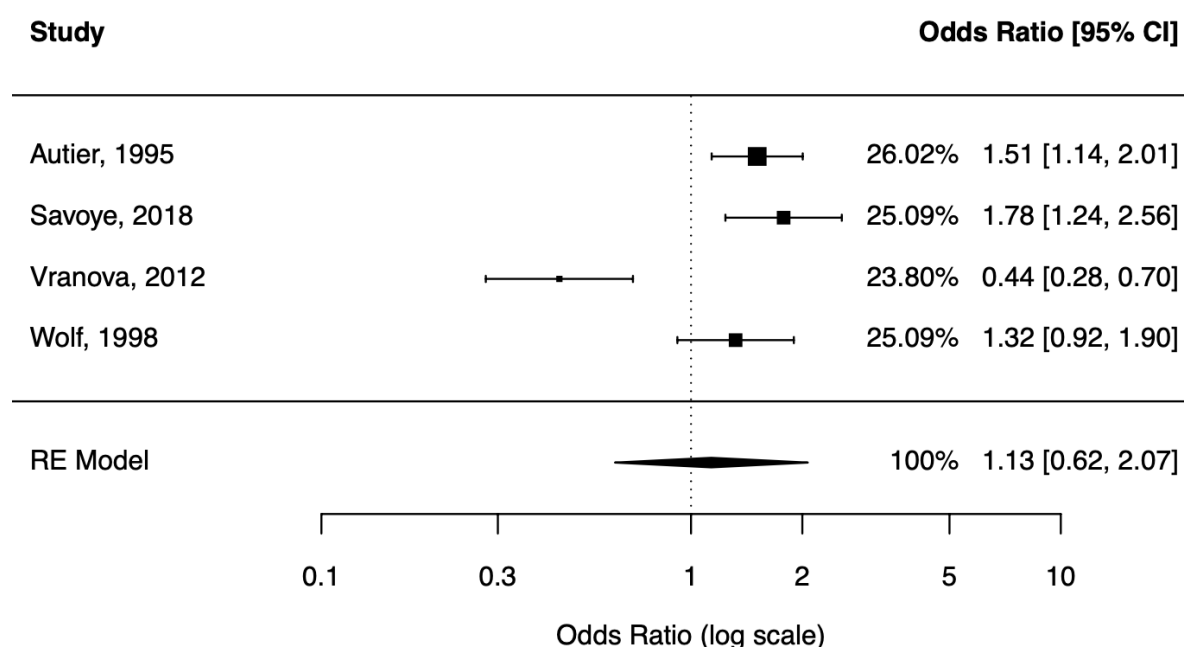


Abbildung 8. Subgruppenanalyse der geographischen Lage: Mittel-Europa (3)

4.6.3.5 Subgruppenanalyse: geographische Lage: Süd-Europa (4)

Das Ergebnis der Subgruppenanalyse für die Lage *Süd-Europa* ergibt eine OR von 0,60 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,35-1,01 und p-Wert von 0,0527. Dies ist als nicht signifikant zu werten. Dies bedeutet, dass bei einer Reduktion auf das Gebiet *Süd-Europa* der Zusammenhang zwischen Sonnencremenutzung und Melanomrisiko weiterhin statistisch nicht signifikant bleibt.

Zur Beurteilung der Heterogenität zwischen den Studien, wurde der Cochran's Q-Test durchgeführt sowie I^2 berechnet. Mit einem Wert von 23,04 ($p < 0,0001$) spricht das Ergebnis des Q-Tests für Heterogenität. Der Wert von I^2 mit 84,03% unterstreicht dies.

Eine Subgruppenanalyse mit weniger als 10 Studien durchzuführen, ist laut dem Cochrane Handbook nicht empfehlenswert. Deshalb sind die Ergebnisse der Subgruppenanalyse bezüglich ihrer Aussage vorsichtig zu beurteilen (J. P. T. Higgins et al., 2019).

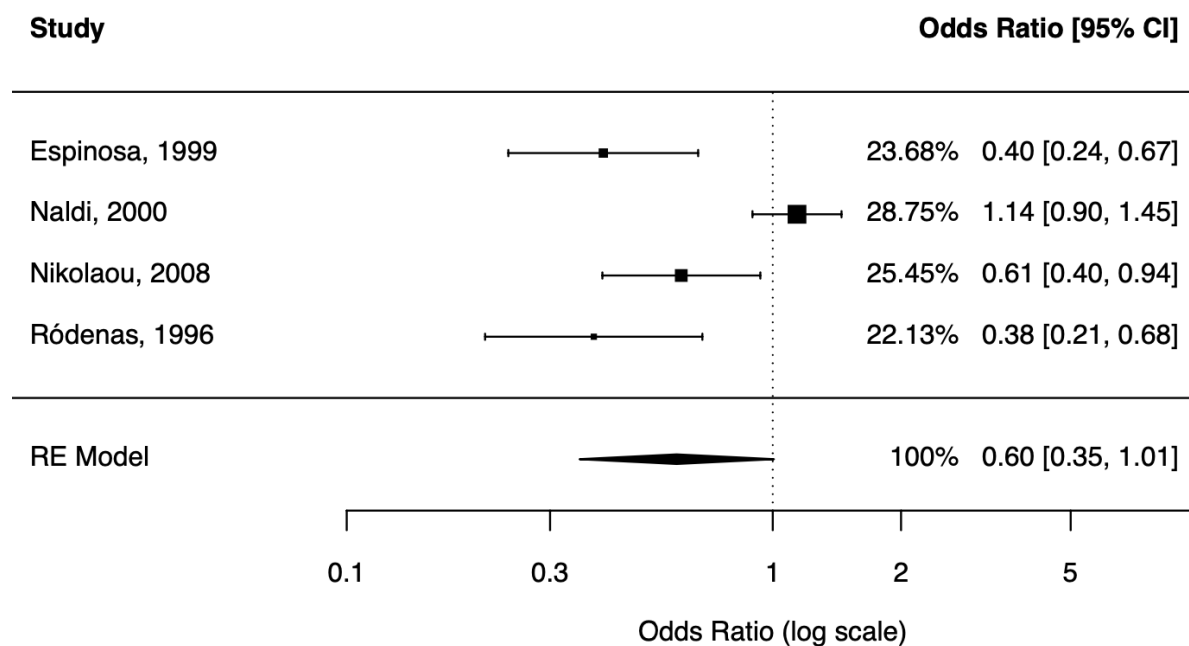


Abbildung 9. Subgruppenanalyse der geographischen Lage: Süd-Europa (4)

4.6.3.6 Subgruppenanalyse: geographische Lage: Australien (5)

Das Ergebnis der Subgruppenanalyse für die Lage *Australien* ergibt eine OR von 0,96 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,51-1,84 und p-Wert von 0,9089. Dies ist als nicht signifikant zu werten. Dies bedeutet, dass bei einer Reduktion auf das Gebiet *Australien* der Zusammenhang zwischen Sonnencremenutzung und Melanomrisiko weiterhin statistisch nicht signifikant bleibt.

Zur Beurteilung der Heterogenität zwischen den Studien, wurde der Cochran's Q-Test durchgeführt sowie I^2 berechnet. Mit einem Wert von 6,27 ($p = 0,044$) spricht das Ergebnis des Q-Tests für Heterogenität. Der Wert von I^2 mit 72,58% unterstreicht dies.

Eine Subgruppenanalyse mit weniger als 10 Studien durchzuführen, ist laut dem Cochrane Handbook nicht empfehlenswert. Deshalb sind die Ergebnisse der Subgruppenanalyse bezüglich ihrer Aussage vorsichtig zu beurteilen (J. P. T. Higgins et al., 2019).

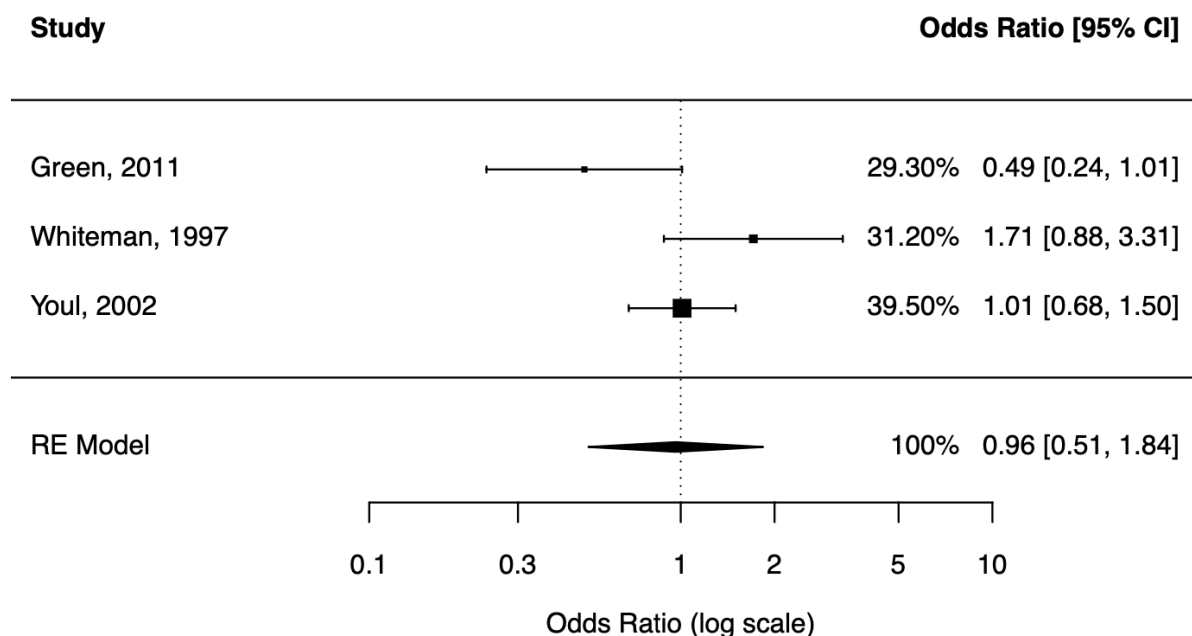


Abbildung 10. Subgruppenanalyse der geographischen Lage: Australien (5)

4.7. Methodische Variationen

Nicht alle Studien boten die Antwortmöglichkeit *never* für die Frage „Häufigkeit der Sonnencremeverwendung“ an (vgl. Kap. 3.4). Daher wurden hier nur diejenigen mit *never* eingeschlossen, um zu prüfen, inwieweit sich der Gesamteffektschätzer verändert, wenn eine alternative Studienausswahl getroffen wurde.

In diese Metanalyse wurden die 17 Studien miteinbezogen, denen der Vergleich *ever* vs. *never* zuteil war. Eine Gesamtanzahl von 20 668 Probanden nahmen an den Studien teil. Jeweils drei Studien wurden in Nord-Amerika und Süd-Europa durchgeführt. Eine aus Süd-Amerika, jeweils vier aus Nord- und Mittel-Europa, sowie zwei aus Australien stammend.

In der Tabelle 5 werden die Daten zusammengefasst, die für diese alternative Metaanalyse in das Statistikprogramm R eingegeben wurden und zur Berechnung der einzelnen OR verwendet wurden (vgl. Kap. 3.4).

Tabelle 5. Überblick der einzelnen Studien der alternativen Auswahl (*ever* vs. *never*)

Studie	F: S	F: kS	K: S	K: kS	n	OR [95%-K]	MNOS	Lage (0=Nord-Amerika, 1=Süd-Amerika, 2=Nord-Europa, 3=Mittel-Europa, 4=Süd-Europa, 5= Australien)	Geschlecht (0=Männer und Frauen, 1=Männer, 2=Frauen)
Autier et al. (1995)	230	145	211	201	787	1.51 [1.12-2.01]	8	3	N/A
Bakos et al. (2002)	33	69	96	105	303	0.52 [0.32-0.86]	7	1	0
Beitner et al. (1990) ^{1 6}	N/A	N/A	N/A	N/A	1 028	1.8 [1.2-2.7]	5	2	0
Espinosa Arranz et al. (1999)	24	92	93	142	351	0.4 [0.24-0.67]	7	4	0
Green et al. (2011)	11	22	801	787	1 621	0.49 [0.24-1.02]	6	5	0
Holly et al. (1995) ¹	N/A	N/A	N/A	N/A	1 382	0.62 [0.48-0.83]	7	0	2
Holman et al. (1986) ¹	N/A	N/A	N/A	N/A	1 014	1.1 [0.76-1.58]	6	5	N/A
Klug et al. (2010)	570	147	743	202	1 662	1.05 [0.83-1.34]	6	0	N/A
Lazovich et al. (2011)	1 008	149	922	175	2 254	1.28 [1.01-1.63]	6	0	N/A
Naldi et al. (2000)	261	281	242	296	1 080	1.14 [0.89-1.44]	6	4	0
Østerlind et al. (1988) ^{1 5}	N/A	N/A	N/A	N/A	1 400	1.22 [1.01-1.48]	7	2	N/A
Ródenas et al. (1996)	21	84	55	83	243	0.38 [0.21-0.68]	6	4	0
Savoye et al. (2018)	301	35	2 699	560	3 595	1.78 [1.24-2.56]	7	3	2
Vranova et al. (2012)	184	32	706	54	976	0.44 [0.28-0.7]	4	3	0

Tabelle 5. Überblick der einzelnen Studien der alternativen Auswahl (*ever* vs. *never*) (Fortführung)

Studie	F: S	F: kS	K: S	K: kS	n	OR [95%-K]	MNOS	Lage (0=Nord-Amerika, 1=Süd-Amerika, 2=Nord-Europa, 3=Mittel-Europa, 4=Süd-Europa, 5= Australien)	Geschlecht (0=Männer und Frauen, 1=Männer, 2=Frauen)
Westerdahl et al. (1995)	307	84	450	182	1 023	1.48 [1.1-1.99]	6	2	0
Westerdahl et al. (2000)	413	145	616	275	1 449	1.27 [1-1.61]	6	2	0
Wolf et al. (1998)	146	41	244	69	500	1.01 [0.65-1.56]	5	3	0

F = Fälle, K = Kontrollpersonen, S = Sonnencreme-Nutzung, kS = keine Sonnencreme-Nutzung, n = Gesamte Teilnehmerzahl, OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall, MNOS = modified Newcastle-Ottawa quality assessment Scale, N/A = Nicht-Angabe

¹: Studien, die ausschließlich Teil der alternativen Analyse sind

⁵: Studie, bei der zur Ermittlung der OR eine Metaanalyse durchgeführt wurde (vgl. Kap. 3.4)

⁶: Studie, bei der es sich um ein relatives Risiko handelt (RR, relative risk)

Das Ergebnis der Metaanalyse ergibt eine OR von 0,95 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,75-1,20 und p-Wert von 0,6596. Dies ist als statistisch nicht signifikant zu werten. Dies bedeutet, dass weiterhin kein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen der Sonnencremenutzung und dem Melanomrisiko vorliegt.

Zur Beurteilung der Heterogenität zwischen den Studien, wurde der Cochran's Q-Test durchgeführt sowie I^2 berechnet. Mit einem Wert von 97,84 ($p < 0,0001$) spricht das Ergebnis des Q-Tests für Heterogenität. Der Wert von I^2 mit 89,43% unterstreicht dies.

Diese Ergebnisse verändern sich nur unwesentlich bei Ausschluss der vier Studien, bei denen der Effekt nicht selbst ausgerechnet werden konnte. Mit einem Gesamteffektschätzer von 0,90 (95%-KI 0,67-1,21), einem Q-Test Resultat von 75,21 ($p < 0,0001$) und I^2 von 89,89%.

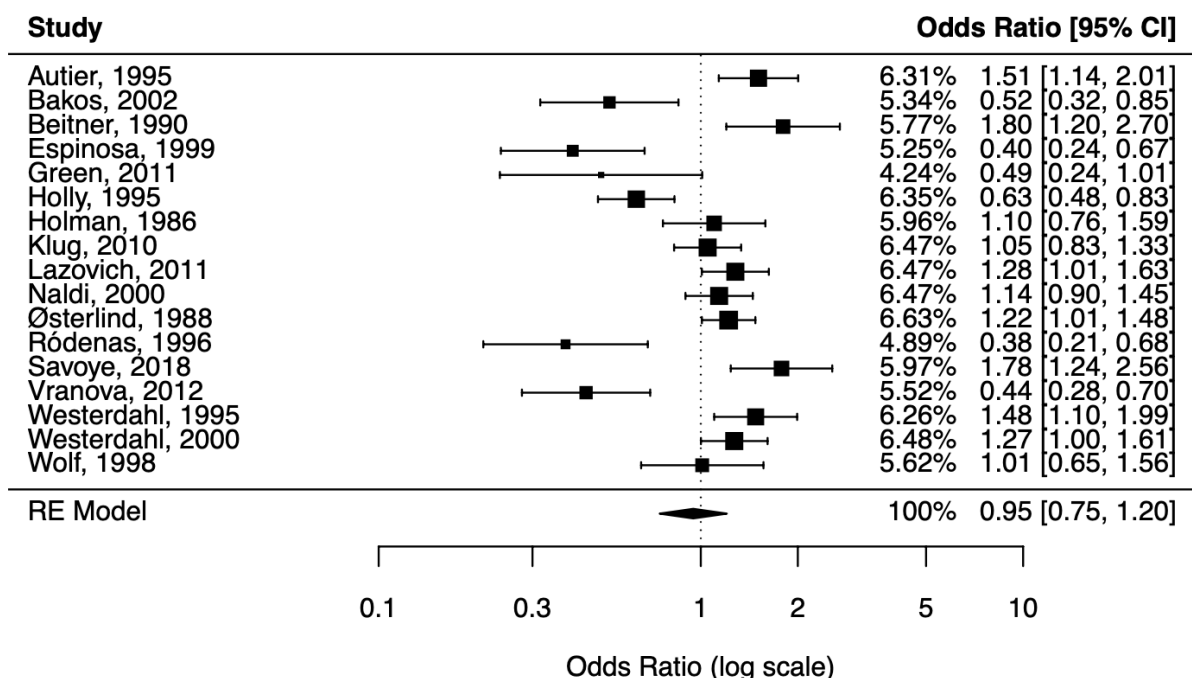


Abbildung 11. Forest plot der Metaanalyse zur Assoziation von Sonnencremenutzung mit dem Melanomrisiko (*ever vs. never*)

CI = confidence intervall = Konfidenzintervall

Um einen möglichen Publikationsbias zu detektieren, wurde die Asymmetrie des Funnel plots mithilfe des Egger Test kontrolliert. Dieser ergab einen p-Wert von 0,0007, wodurch ein Publikationsbias angezeigt wird.

Zusammengefasst konnte durch eine alternative Herangehensweise an die Studiauswahl keine statistische Signifikanz erzielt werden.

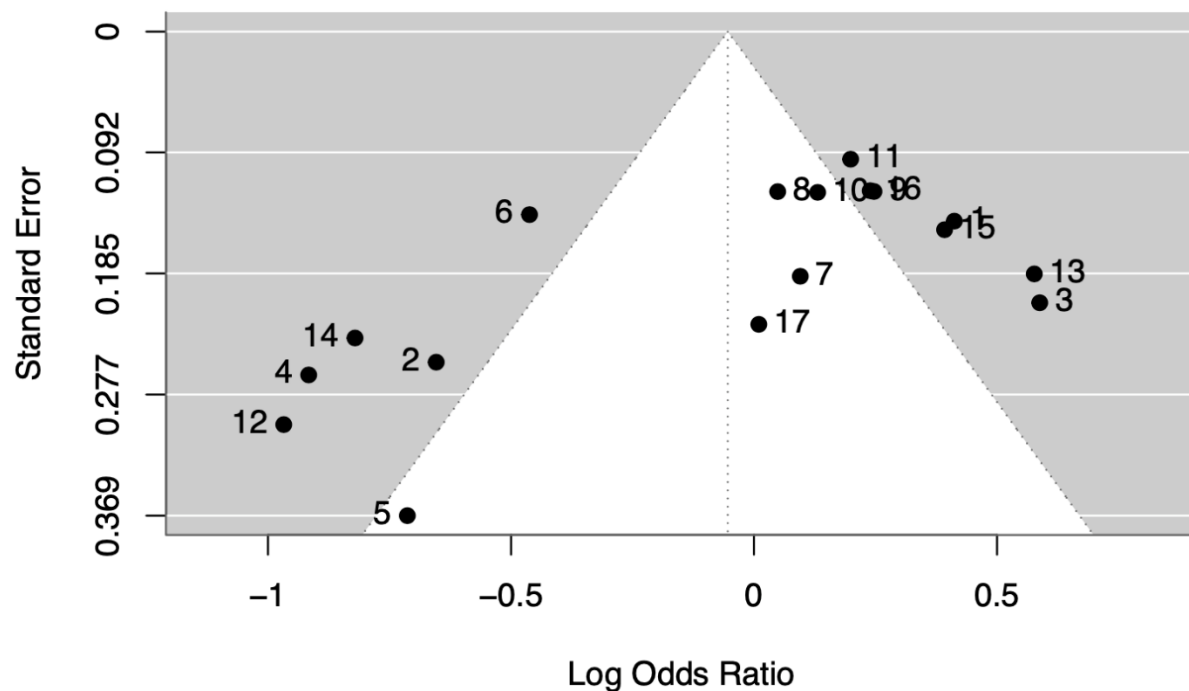


Abbildung 12. Funnel plot (Trichterdiagramm) der alternativen Metaanalyse zur Assoziation von Sonnencremenutzung mit dem Melanomrisiko (*ever vs. never*)

5 Diskussion

UV-Strahlung führt zu früher Hautalterung und einem erhöhten Hautkrebsrisiko. Mit zunehmender Aufklärung der Gesamtbevölkerung zum Thema Hautschutz, kann viel für die Prävention von UV-induzierten Hauterkrankungen getan werden. Hierfür gibt es unter anderem Möglichkeiten wie Meidung mittäglicher Sonne durch Aufsuchung von Schatten oder Innenräumen und das Tragen hautbedeckender Kleidung. Auch die Sonnencreme, für die medial und medizinisch vermehrt geworben wird, stellt eine zunehmend genutzte Schutzmaßnahme dar.

Das maligne Melanom stellt die aggressivste Form von Hautkrebs dar (Krampe-Scheidler, 2020). Es ist wichtig die vorbeugenden Maßnahmen zu verbessern und dadurch die Zahl an Neuerkrankungen zu reduzieren. Mit dem Ziel die aktuelle wissenschaftliche Lage zusammenzufassen, Erkenntnisse zu liefern, inwieweit die Sonnencremenutzung mit dem Melanomrisiko zusammenhängt, und einen Beitrag zur Optimierung der Schutzmaßnahmen zu leisten, wurde die vorliegende Metaanalyse und systematische Übersichtsarbeit durchgeführt.

Es wurden 23 Studien eingeschlossen, wovon 19 Studien den exakten Kriterien entsprachen und in die statistische Analyse einbezogen wurden. Eine Studie (Liu et al., 2021) war gegenüber anderen Metaanalysen neu und wurde in der vorliegenden Arbeit erstmals in eine Metaanalyse miteinbezogen. Folgende Studienarten lagen vor: bei 20 Studien handelte es sich um Fall-Kontroll-Studien, zwei waren Kohortenstudien und eine randomisierte kontrollierte Studie. Auf die 23 Studien verteilt nahmen 47 946 Probanden teil. Das Ergebnis der Metaanalyse zeigte mit einer OR von 0,98 (95%KI=0,79-1,21) ($p=0,8307$) keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Verwendung von Sonnencreme und dem Risiko ein malignes Melanom zu entwickeln. Auf Grundlage der Studien gab es keine Evidenz, dass die Nutzung von Sonnencreme Einfluss auf das Risiko einer Melanom-Erkrankung hat.

Schon bei vorherigen Metaanalysen wurde der Zusammenhang zwischen Sonnencremenutzung und Melanomrisiko erforscht. Die Studienzusammensetzung der zwei neuesten Metaanalysen (Rueegg et al., 2019; saes da Silva et al., 2018) war nicht übereinstimmend mit der vorliegenden Arbeit. Dies ist dadurch zu erklären, dass die Literaturrecherchen und Einschlusskriterien verschieden waren und nicht alle Daten frei zur Verfügung standen. Dementsprechend wurde anders als bei saes da Silva et al. (2018) beispielsweise die Studie von Olsen et al. (2015) nicht in die vorliegende Arbeit miteinbezogen, da es sich bei der Studie um die falsche Fragestellung handelte. Es wurde nicht danach gefragt, wie das Sonnencreme-Nutzungsverhalten vor der Melanomdiagnose

aussah, sondern das Verhalten nach der Diagnose. Auch die Studie von Ghiasvand et al. (2016) konnte nicht verwendet werden, da bei dieser nicht genügend Rohdaten zur Verfügung standen, um eigenständig eine OR zu errechnen.

In der Metaanalyse von saes da Silva et al. (2018) wurde sowohl die Assoziation von Sonnencreme mit dem Melanomrisiko als auch mit dem Risiko weißen Hautkrebs zu entwickeln untersucht. Sie schloss 25 Melanom-Studien die bis zum 30.11.2015 veröffentlicht wurden ein. Ähnlich zu unseren Ergebnissen wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Sonnencremenutzung und Melanomrisiko festgestellt (OR 1,08 [95%-KI=0,91-1,28]) und bei einer Metaregression zur geographischen Lage eine positive Assoziation von Sonnencreme und Melanomrisiko in nördlicheren Gebieten herausgearbeitet. Auffällig ist, dass alle angegebenen OR-Werte einen Wert größer 1 einnehmen und somit stark von den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit abweichen. Dies stellt die Glaubwürdigkeit beziehungsweise die Richtigkeit der Ergebnisse von saes da Silva et al. (2018) in Frage. Dies wird auch dadurch unterstrichen, dass die OR-Werte bei der Analyse von Rueegg et al. (2019) in fast allen Fällen mit denen der vorliegenden Arbeit annähernd übereinstimmen. Die Ausnahme stellt die OR für die Studie von Luiz et al. (2012) dar, bei der Rueegg et al. (2019) einen OR-Wert von 0,53 [95% KI=0,22-1,24] angibt, während in der vorliegenden Arbeit ein Wert von 1,24 [95% KI=0,84-1,83] errechnet wurde.

Die Metaanalyse von Rueegg et al. (2019) inkludierte 28 Studien die bis zum 28.02.2018 veröffentlicht wurden. Sie beinhaltete keinen Gesamtschätzer für alle Studien, sondern für jedes Studiendesign einen einzelnen. Die Ergebnisse fielen unterschiedlich aus. Es gab Ergebnisse, die für einen protektiven Effekt von Sonnencreme gegen Melanom sprachen (OR 0,57 [95%KI=0,37-0,87] bei krankenhausbasierten Fall-Kontroll-Studien), gegen diesen Effekt sprachen (HR 1,27 [95%KI=1,07-1,51] bei Kohorten-Studien), oder keine Assoziation feststellen konnten (OR 1,17 [95%KI=0,90-1,51] bei Fall-Kontroll-Studien). Dies erschwert eine einheitliche Interpretation der Ergebnisse. Die Studie von Cho et al. (2005), deren Autor (Cho, Eunyoung) auch Coautor der Metaanalyse von Rueegg et al. (2019) war, konnte nicht in die vorliegende Arbeit miteinbezogen werden, da die zur Berechnung einer OR notwendigen Daten nicht veröffentlicht und auch auf Anfrage nicht übermittelt wurden. Dies stellt die Bedeutung dieser Studie infrage und könnte zur Heterogenität und dem Publikationsbias beitragen. Zudem wurde die Studie von Kojo et al. (2006) in dieser Arbeit nicht miteinbezogen, da es sich bei dieser um die Verkaufszahlen von Sonnencremeflaschen handelte und nicht um die eigentliche Nutzung dieser.

Vier Studien (Beitner et al., 1990; Holly et al., 1995; Holman et al., 1986; Østerlind et al., 1988) wurden in der vorliegenden Metaanalyse gesondert behandelt. Bei ihnen standen nicht

genügend Daten zur Verfügung, um eine Vierfeldertafel zu erstellen und aus dieser eine OR selbstständig zu berechnen. Stattdessen wurden OR-Werte veröffentlicht. Die Nachvollziehbarkeit des Rechenweges ist für die Glaubwürdigkeit der Ergebnisse meiner Meinung nach notwendig. Der Verlust an Daten könnte jedoch Auswirkungen auf die Ergebnisse haben. Aus diesem Grund wurde die Analyse sowohl mit als auch ohne die Studienergebnisse durchgeführt.

Die Ergebnisse profitierten nicht vom Einschluss der vier weiteren Studien (OR 0,95 [95%KI=0,75-1,20], $p=0,6596$) (vgl. Kap. 4.7). Lediglich bei einer Subgruppenanalyse der geographischen Lage konnte eine Signifikanz für das Gebiet Nord-Europa erzielt werden (OR 1,28 [95%KI=1,10-1,48], $p=0,0011$). Dieses Ergebnis würde bedeuten, dass durch die Nutzung von Sonnencreme das Melanomrisiko erhöht wird. Diese Signifikanz ist jedoch mit Vorsicht zu betrachten, da nur vier Studien zusammengefasst wurden, was einer sehr geringen Anzahl an Studien entspricht. Ein solcher Vergleich kann als nicht aussagekräftig gewertet werden. Dennoch ist es interessant mögliche Gründe für dieses Ergebnis zu erörtern. Das Auftragen von Sonnencreme könnte mit unzureichender Menge und geringer Wiederauftrags-Frequenz geschehen, wodurch ein optimaler Schutz von Anfang an fehlt. Zugleich ist zu vermuten, dass Menschen aus nördlichen Gebieten mit einer generell niedrigeren UV-Strahlen-Belastung nicht alltäglich Sonnencreme verwenden, sondern eher an sonnigen oder Urlaubstagen. Dies könnte dazu führen, dass Menschen einer selteneren, aber im Vergleich zum Gewohnten, stärkeren UV-Exposition ausgesetzt sind, wovon sie die Sonnencreme nicht schützen kann und das Melanomrisiko dennoch erhöht wird. Garland et al. (1992) schreibt in seiner Veröffentlichung, dass eine starke UV-Exposition eventuell einen schützenden Effekt gegen die Melanomentstehung haben könnte. Durch Nutzung von Sonnencreme könnte die Belastung von UV-A Strahlen künstlich erhöht werden. Zudem weisen Kulturen aus wärmeren Gebieten oft Anpassungen an die starke Hitzezeiten, die mit einer erhöhten UV-Belastung in Verbindung stehen auf (wie Ruhezeiten zur mittäglichen Stunde), sowie einen sehr gesunden Lebensstil. Letztlich ist die Bedeutung der genetischen Veranlagung nicht zu unterschätzen. Viele Menschen aus nördlichen Gebieten weisen einen hellen Hauttyp auf, der besonders lichtempfindlich ist und bei UV-Belastung schnell zu Hautschäden führt. Diese hoch sensitiven Hauttypen könnten durch Sonnencreme allein nicht ausreichend Schutz finden, um das Melanomrisiko zu verringern.

Im Vergleich zu den Metaanalysen von Rueegg et al. (2019) und saes da Silva et al. (2018) wurden in der vorliegenden Metaanalyse weitere Moderationsanalysen durchgeführt. Es wurden nicht nur die geographischen Regionen betrachtet, sondern auch die Studienqualität und das Geschlecht.

Die Studienqualität wurde mithilfe der Newcastle-Ottawa quality assessment scale (Wells et al., 2021) ermittelt (vgl. Kap. 3.3 und Kap. 4.4) um die Studienunterschiede zu verdeutlichen. Lediglich zwei Studien (Stenehjem et al., 2017; Vranova et al., 2012) erhielten eine Punktzahl von 4 und waren somit von niedrigerer Qualität. Die Mehrheit der Studien erhielten einen Wert ≥ 6 (82,61%) und wurden somit als statistisch gut gewertet. Um zu ermitteln, ob die Studienqualität das Analyseergebnis beeinflusst, wurde eine Moderatoranalyse durchgeführt. Bei der Analyse dieser Variable blieb das Ergebnis statistisch nicht signifikant. Die Studienqualität war somit nicht ausschlaggebend für die uneinheitlichen Ergebnisse.

Eine weitere Moderatoranalyse zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zum Kriterium „Geschlecht“. Hierbei wurden fünf Studien (Autier et al., 1995; Klug et al., 2010; Lazovich et al., 2011; Whiteman et al., 1997; Youl et al., 2002) ausgeschlossen, da diese die benötigten Daten nicht vorwiesen.

Weitere Metaregressionen wurden nicht durchgeführt, da die Datenlage der Studien zu uneinheitlich und unzureichend war. Interessant wären Moderatoranalysen zu den Merkmalen Ethnie, Hautfarbe beziehungsweise -typ, körperliche Merkmale wie die Augen- und Haarfarbe, die Sonnenbrände in der Kindheit, die Art der Sonnencreme, der Lichtschuttfaktor der verwendeten Sonnencreme und die jährliche Sonnenstundenanzahl denen die Haut ausgesetzt wurde.

Zur Detektion einer Publikationsverzerrung wurde ein Funnel Plot erstellt. Dieser wies eine Asymmetrie auf mit einem p-Wert von 0,0022 und zeigt somit an, dass ein Publikationsbias vorliegt. Zur Entstehung einer solchen Verzerrung kann es aus unterschiedlichen Gründen kommen. Studien mit einem signifikanten Ergebnis werden öfter publiziert als Studien mit einem nicht signifikanten Ergebnis. Zudem liegen Limitationen bezüglich der Datenressourcen vor, wodurch es zu Datenlücken gekommen sein könnte. Die Literaturrecherche wurde nur durch eine Einzelperson durchgeführt, eine Kontrolle ob Studien übersehen wurden, gab es demnach nicht. Zudem konnten nur publizierte Studien miteinbezogen werden. Nicht alle Daten wurden veröffentlicht beziehungsweise waren verwertbar, obwohl sie in Studien erwähnt wurden, wie beispielsweise bei Rajská et al. (2016), Ghiasvand et al. (2016), Watts et al. (2018) und Cho et al. (2005). Hierdurch kann es zu einer Verzerrung der Ergebnisse kommen.

Die Heterogenität der Ergebnisse dieser Arbeit sind hoch. Dies wird durch einen Wert von 87,6314 ($p < 0,0001$) beim Q-Test und einem I^2 -Wert von 86,13% angezeigt. Die Entstehung von Heterogenität könnte auf unterschiedliche Weise erklärt werden:

- Die Studien haben unterschiedliche Designs, beziehen verschiedene Populationsgruppen mit ein und variieren in ihren Methoden.

- Die Teilnehmeranzahl der verschiedenen Studien ist teilweise sehr unterschiedlich. Kleinere Studien können zu ungenaueren Ergebnissen führen, die oft mit einem großen Konfidenzintervall einhergehen.

- Es handelt sich bei den Studien meist um Befragungen von Patienten über ihr Nutzungsverhalten in der Vergangenheit. Die Beantwortung und Interpretation der Fragen sind jedoch sehr subjektiv. Das Erinnerungsvermögen eines Individuums an seine alle Lebensabschnitte ist begrenzt. Demnach könnten sich zwei verschiedene Personen mit objektiv gleichem Nutzungsverhalten, durch individuelle Wahrnehmung in unterschiedliche Kategorien einstufen. Das Auftragen von Sonnencreme dreimal in der Woche könnte für den einen als „häufig“ war genommen werden, während ein anderer dies als „selten“ war nimmt. Ein wahrer Vergleich ist somit sehr schwer oder gar nicht zu erzielen.

- Gleiches gilt für die Menge an Sonnencreme, die aufgetragen wurde. Das Empfinden von ausreichender Menge und ausreichendem Schutz kann variieren. Die Menge an aufgetragener Sonnencreme stellt jedoch einen wichtigen Faktor für die Wirksamkeit der Sonnencreme dar.

- Sonnencreme wird nach dem Schwimmen oder Schwitzen oft nicht wiederholt angewandt.

- Die Art der Sonnencreme mit den unterschiedlichen Lichtschutzfaktoren ist auch zu beachten. Ein höherer Lichtschutzfaktor schützt die Haut besser als ein sehr niedriger. Wird eine Sonnencreme mit geringem Lichtschutzfaktor aufgetragen, ist dies nicht gleichzusetzen mit dem Auftragen einer Sonnencreme mit höherem LSF.

- Nach der Benutzung von Sonnencreme wägen sich Menschen oftmals in falscher Sicherheit vor den UV-Strahlen. Sie bleiben länger in der Sonne, als sie dies ohne Sonnencreme tun würden, und setzten sich somit einer höheren UV-Strahlenbelastung aus.

- Menschen, die darauf achten Sonnencreme zu verwenden, könnten zusätzlich andere Möglichkeiten sich zu schützen anwenden (Schatten aufsuchen, schützende Kleidung tragen). Dadurch würde ein geringeres Melanomrisiko nicht unbedingt nur auf den Schutz der Sonnencreme zurückzuführen sein.

- Auch die genetische Veranlagung könnte eine entscheidende Rolle einnehmen. Unterschiedliche Prädispositionen könnten unterschiedlich auf die Effektivität der Sonnencreme Einfluss nehmen und das Melanomrisiko so beeinflussen.

- Schließlich könnten, wie schon zuvor bei der Subgruppenanalyse erwähnt, die geographische Lage und örtliche UV-Strahlenintensität einen Einfluss auf den Schutz von Sonnencreme haben.

Es ist zudem zu erwähnen, dass junge Teilnehmer in ihrem weiteren Lebensverlauf ein Melanom entwickeln könnten und dadurch hier ein falsches negatives Ergebnis liefern könnten.

Viele der verwendeten Studien weisen methodische Ungenauigkeiten auf. Es ist demnach schwierig, eindeutige Schlussfolgerungen über die Auswirkungen der Sonnencremenutzung auf das Melanomrisiko zu ziehen.

Es lassen sich aus zuvor genannten Aspekten folgende Verbesserungen für zukünftige Studien festhalten. Die meisten bisherigen Studien erhoben subjektive retrospektive Daten. Diese sind jedoch mit einer hohen Fehlerquelle belastet. Längsschnittstudien könnten sinnvoll sein und wissenschaftlich genauere Ergebnisse liefern. Solche Studien würden bestenfalls das genaue Verhalten beim Auftragen von Sonnencreme mit Menge und adäquatem Wiederauftragen nach dem Schwimmen oder Schwitzen berücksichtigen. Dies würde eine verfälschte Wirkungsverringerung detektieren. Dem Beispiel von Lazovich et al. (2011), Bakos et al. (2002) und Holman et al. (1986) folgend, sollten auch zukünftige Studien ein Augenmerk auf zusätzliche Sonnenschutzmaßnahmen (Kleidung, Sonnenvermeidung, etc.) legen. Das Zusammenspiel von genetischer Veranlagung und die Sonnencremenutzung sollten auch untersucht werden. Die Möglichkeit, dass ein dunkler Hauttyp bei geringer Nutzung von Sonnencreme besser geschützt ist als ein heller Hauttyp mit hoher Nutzung, könnte bestehen. Um dies zu überprüfen, müssten Studien die Teilnehmer in unterschiedliche Gruppen aufgeteilt vergleichen. Zudem wurde in keiner der verwendeten Studien eine genaue Beschreibung der Sonnencremeart oder des UV-Filters festgehalten und nur in einigen Studien (Bakos et al., 2002; Green et al., 2011; Klug et al., 2010; Naldi et al., 2000; Savoye et al., 2018; Westerdahl et al., 2000) der Lichtschutzfaktor erwähnt. Es wäre vorteilhaft, wenn die Antwortmöglichkeiten bei den Fragebögen einheitlich gestaltet wären. Dies würde das Zusammentragen der Daten in Form einer Metaanalyse vereinfachen, da unterschiedliche Antwortgruppen nicht mehr zusammengefügt werden müssten. Dies würde ebenfalls den Vergleich von Patienten die niemals Sonnencreme verwendet haben mit denen die Sonnencreme selten nutzten in Bezug auf das Melanomrisiko ermöglichen. Das einheitliche Adjustieren an Störfaktoren wie UV-Exposition, Sonnenbrände und Naevi wäre zudem wünschenswert.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die vorliegende Metaanalyse keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Sonnencremenutzung und dem Melanomrisiko zeigt. Die durchgeführten Metaregressionen und methodischen Variationen verhalfen nicht zu einer Erklärung des Ergebnisses. Die Subgruppenanalysen konnten nur in einem Fall ein statistisch signifikantes Ergebnis erzielen. Die Aussagekraft dieses Ergebnisses ist aufgrund der geringen Studienanzahl jedoch fraglich. Die Erklärungen für die heterogenen Ergebnisse sind vielzählig. Für zukünftige Studien wäre es von Vorteil, wenn es sich um prospektive langfristige Studien handeln würde, die ein besonderes Augenmerk auf die genauere Anwendung von Sonnencreme legen würden. Die erhobenen Daten müssten einheitlicher werden und standardisierte Fragen und Adjustierungen etabliert werden, um einen besseren Vergleich zu ermöglichen.

6 Eigene Veröffentlichung

Malignant Melanoma: The Relationship Between Sunscreen Use and Cancer Risk- a Systematic Review and Metanaalysis (A. S. Brunner and S. Haddad, J. Weise, S. Wagenpfeil, T. Vogt, J. Reichrath): Akzeptiert vom Cancer Research Journal am 18.06.2025, voraussichtliche Erscheinung in der Ausgabe September 2025

7 Literaturverzeichnis

- Autier, P., & Kleeberg, U. R. (1995). Melanoma and use of sunscreen: an EORTC case-control study in Germany, Belgium and France. *Int. J. Cancer*, 749–755. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910610602>
- Bakos, L., Wagner, M., Bakos, R. M., Leite, C. S. M., Sperhackle, C. L., Dzekaniak, K. S., & Gleisner, A. L. M. (2002). Sunburn, sunscreens, and phenotypes: some risk factors for cutaneous melanoma in southern Brazil. *International journal of dermatology*, 41(9), 557–562. <https://doi.org/10.1046/J.1365-4362.2002.01412.X>
- Beitner, H., Norell, S. E., Ringborg, U., Wennersten, G., & Mattson, B. (1990). Malignant melanoma: aetiological importance of individual pigmentation and sun exposure. *The British journal of dermatology*, 122(1), 43–51. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2133.1990.TB08238.X>
- BfS - UV-Schutz durch Sonnencreme. (2022, März 29). https://www.bfs.de/DE/themen/opt/uv/schutz/sonnencreme/sonnencreme_node.html
- BfS - Warum Schutz vor UV-Strahlung? (2022, März 29). <https://www.bfs.de/DE/themen/opt/uv/schutz/einfuehrung/einfuehrung.html>
- BfS - Was ist UV-Strahlung? (2022, März 29). <https://www.bfs.de/DE/themen/opt/uv/einfuehrung/einfuehrung.html>
- BfS - Wie wirkt UV-Strahlung? (2023, April 6). <https://www.bfs.de/DE/themen/opt/uv/wirkung/einfuehrung/einfuehrung.html>
- BVL - Sonnenschutzmittel. (o. J.). Abgerufen 24. April 2024, von https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/03_Verbraucherprodukte/02_Verbraucher/03_Kosmetik/06_Sonnenschutzmittel/bgs_kosmetik_sonnenschutzmittel_node.html
- Caini, S., Boniol, M., Tosti, G., Magi, S., Medri, M., Stanganelli, I., Palli, D., Assedi, M., Marmol, V. Del, & Gandini, S. (2014). Vitamin D and melanoma and non-melanoma skin cancer risk and prognosis: A comprehensive review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*, 50(15), 2649–2658. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.06.024>
- Cho, E., Rosner, B. A., Feskanich, D., & Colditz, G. A. (2005). Risk Factors and Individual Probabilities of Melanoma for Whites. *J Clin Oncol*, 23, 2669–2675. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.11.108>

- Espinosa Arranz, J., Sanchez Hernandez, J. J., Bravo Fernandez, P., Gonzalez-Baron, M., Zamora Auñon, P., Espinosa Arranz, E., Jalon Lopez, J. I., & Ordoñez Gallego, A. (1999). Cutaneous malignant melanoma and sun exposure in Spain. *Melanoma research*, 9(2), 199–205. <https://doi.org/10.1097/00008390-199904000-00013>
- Europäische Kommission: Synthesepapier - Ergebnisse der öffentlichen Konsultation zum Entwurf der Kommission für eine Empfehlung über die Wirksamkeit von Sonnenschutzmitteln und diesbezügliche Herstellerangaben. (2006).
- Garland, C. F., Garland, F. C., & Gorham, E. D. (1992). Could sunscreens increase melanoma risk? *American Journal of Public Health*, 82(4), 614–615. <https://doi.org/10.2105/AJPH.82.4.614>
- Ghiasvand, R., Weiderpass, E., Green, A. C., Lund, E., & Veierød, M. B. (2016). JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Sunscreen Use and Subsequent Melanoma Risk: A Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol*, 34. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.5934>
- Green, A. C., Williams, G. M., Logan, V., & Strutton, G. M. (2011). *Reduced Melanoma After Regular Sunscreen Use: Randomized Trial Follow-Up*. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.7078>
- Higgins, J. by P., & Green, S. (2008). *OTE/SPH Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Cochrane Book Series Edited*. www.wiley.com
- Higgins, J. P. T., Thomas, J. (Professor of S. R. and P., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T. (Writer on evidence-based medicine), Page, M. J., Welch, V. A., & Cochrane Collaboration. (2019). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*.
- Holly, E. A., Aston, D. A., Cress, R. D., Ahn, D. K., & Kristiansen, J. J. (1995). *Cutaneous Melanoma in Women I. Exposure to Sunlight, Ability to Tan, and Other Risk Factors Related to Ultraviolet Light*. 141(10). <https://academic.oup.com/aje/article/141/10/923/81613>
- Holman, A. J., Armstrong, B. K., & Heenan, P. J. (1986). *Relationship of Cutaneous Malignant Melanoma to Individual Sunlight-Exposure Habits*. <https://academic.oup.com/jnci/article/76/3/403/1133561>
- <https://www.metafor-project.org/doku.php/metafor>. (o. J.).
- Klug, H. L. P., Tooze, J. A., Graff-Cherry, C., Anver, M. R., Noonan, F. P., Fears, T. R., Tucker, M. A., De Fabo, E. C., & Merlino, G. (2010). *Sunscreen prevention of melanoma in man and mouse*. <https://doi.org/10.1111/j.1755-148X.2010.00756.x>
- Kojo, K., Jansen, C. T., Nybom, P., Huurto, L., Laihia, J., Ilus, T., & Auvinen, A. (2006). Population exposure to ultraviolet radiation in Finland 1920-1995: Exposure trends and a time-series analysis of exposure and cutaneous melanoma incidence. *Environmental Research*, 101, 123–131. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2005.09.007>
- Krampe-Scheidler, A. (2020, Juni 12). *Hautkrebs: Definition und Häufigkeit*. Krebsgesellschaft. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis->

informationen-krebs/krebsarten/hautkrebs/malignes-melanom-schwarzer-hautkrebs/definition-und-haeufigke/articles/onko-internetportal-basis-informationen-krebs-krebsarten-hautkrebs-malignes-melanom-schwarzer-hautkrebs-definition-und-haeufigke.html

Krampe-Scheidler, A. (2021, Mai 27). *Das Maligne Melanom: „Schwarzer Hautkrebs“*. Krebsgesellschaft. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/hautkrebs/malignes-melanom-schwarzer-hautkrebs.html>

Lazovich, D., Isaksson Vogel, R., Berwick, M., Weinstock, M. A., Warshaw, E. M., & Anderson, K. E. (2011). *Melanoma Risk in Relation to Use of Sunscreen or Other Sun Protection Methods*. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0705>

Liu, F. C., Grimsrud, T. K., Veierød, M. B., Røksahm, T. E., Ghiasvand, R., Babigumira, R., Shala, N. K., & Stenehjem, J. S. (2021). Ultraviolet radiation and risk of cutaneous melanoma and squamous cell carcinoma in males and females in the Norwegian Offshore Petroleum Workers cohort. *American Journal of Industrial Medicine*, 64(6), 496–510. <https://doi.org/10.1002/AJIM.23240>

Luiz, O. C., Gianini, R. J., Gonçalves, F. T., Francisco, G., Festa-Neto, C., Sanches, J. A., Gattas, G. J. F., Chammas, R., & Eluf-Neto, J. (2012). *Ethnicity and Cutaneous Melanoma in the City of Sao Paulo, Brazil: A Case-Control Study*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036348>

Mahamat-Saleh, Y., Aune, D., & Schlesinger, S. (2020). 25-Hydroxyvitamin D status, vitamin D intake, and skin cancer risk: a systematic review and dose–response meta-analysis of prospective studies. *Scientific Reports*, 10(1), 13151. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70078-y>

Mcmeniman, E., De'ambrosis, K., & De'ambrosis, B. (2010). *Risk factors in a cohort of patients with multiple primary melanoma* *jd_674_254..257*. <https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2010.00674.x>

Moll, I. (2016). *Duale Reihe Dermatologie* (8. Auflage). Georg Thieme Verlag.

Naldi, L., Gallus, S., Imberti, G. L., Cainelli, T., Negri, E., & Vecchia, C. La. (2000). Sunscreens and cutaneous malignant melanoma: an Italian case-control study. *J. Cancer*, 86, 879–882. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(20000615\)86:6<879::AID-IJC19>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(20000615)86:6<879::AID-IJC19>3.0.CO;2-N)

Nikolaou, V. A., Vana, A. E., Ae, S., Ae, I. S., Gogas, H., Othon, A. E., Ae, P., Ae, D. P., Plaka, M., Dimosthenis, A. E., Ae, T., Dimou, A., Eleni, A. E., Ae, M., Korfitis, V., Eftihia, A. E., Ae, H., Antoniou, C., Angelos, A. E., ... Stratigos, J. (2008). *Risk associations of melanoma in a Southern European population: results of a case/control study*. <https://doi.org/10.1007/s10552-008-9130-0>

Olsen, C. M., Thompson, B. S., Green, A. C., Neale, R. E., Whiteman, D. C., Webb, P. M., Cicero, R. A., Jackman, L. M., O'Brien, S. M., Ranieri, B. A., Morze, C. J., Soyer, H. P., English, D., & Venn, A. (2015). Sun Protection and Skin Examination Practices in a Setting of High Ambient Solar Radiation: A Population-Based Cohort

- Study. *JAMA dermatology*, 151(9), 982–990.
<https://doi.org/10.1001/JAMADERMATOL.2015.0739>
- Østerlind, A., Tucker, M. A., Stone, B. J., & Jensen, O. M. (1988). The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. II. Importance of UV-light exposure. *International Journal of Cancer*, 42(3), 319–324.
<https://doi.org/10.1002/IJC.2910420303>
- Page, M. J., Mckenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., Mcdonald, S., ... Moher, D. (2020). *The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews*. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Rajská, L., Göpfertová, D., Hercogová, J., Jiráková, A., Sečnicková, Z., Rob, F., & Šmerhovský, Z. (2016). Relative importance of traditional risk factors for malignant melanoma in the Czech population. *Cent Eur J Public Health*, 24(4), 268–271.
<https://doi.org/10.21101/cejph.a4569>
- Ressing, M., Blettner, M., & Klug, S. J. (2009). Systematic Literature Reviews and Meta-Analyses. *Deutsches Ärzteblatt international*.
<https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0456>
- Ródenas, J. M., Delgado-Rodriguez, M., Herranz, M. T., Tercedor, J., & Serrano, S. (1996). *Sun exposure, pigmentary traits, and risk of cutaneous malignant melanoma: a case-control study in a Mediterranean population*. 7, 275–283.
- Rueegg, C. S., Stenehjem, J. S., Egger, M., Ghiasvand, R., Cho, E., Lund, E., Weiderpass, E., Green, A. C., & Veierød, M. B. (2019). Challenges in assessing the sunscreen-melanoma association. *Int. J. Cancer*, 144, 2651–2668.
<https://doi.org/10.1002/ijc.31997>
- S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. (2020). *AWMF online, Leitlinienprogramm Onkologie, Version 3.3*.
- saes da Silva, E., Tavares, R., da silva Paulitsch, F., & Zhang, L. (2018). Use of sunscreen and risk of melanoma and non-melanoma skin cancer: a systematic review and meta-analysis. *European journal of dermatology : EJD*, 28(2), 186–201.
<https://doi.org/10.1684/EJD.2018.3251>
- Savoye, I., Olsen, C. M., Whiteman, D. C., Bijon, A., Wald, L., Dartois, L., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M.-C., & Kvaskoff, M. (2018). Patterns of Ultraviolet Radiation Exposure and Skin Cancer Risk: the E3N-SunExp Study. *J Epidemiol*, 28(1), 27–33. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20160166>
- Song, Y., Lu, H., & Cheng, Y. (2022). To identify the association between dietary vitamin D intake and serum levels and risk or prognostic factors for melanoma-systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 12(8), e052442.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-052442>

- Sonnencreme und Co. - gibt es gesundheitliche Risiken? - Fragen und Antworten des Bundesinstituts für Risikobewertung zu Sonnenschutzmitteln.* (2019).
www.bfr.bund.de
- Sophia Holzschuh, I. (2019). *Solariumnutzung und Risiko für weißen Hautkrebs : Metaanalyse und evidenzbasierter systematischer Review.*
<https://doi.org/10.22028/D291-30273>
- Stenehjem, J. S., Robsahm, T. E., Bråtveit, M., Samuelsen, S. O., Kirkeleit, J., & Grimsrud, T. K. (2017). Ultraviolet radiation and skin cancer risk in offshore workers. *Occupational Medicine*, 67, 569–573.
<https://doi.org/10.1093/occmed/kqx110>
- Sterry, W., Burgdorf, W., & Paus, R. (2010). *Checkliste: Dermatologie* (6. Auflage). Georg Thieme Verlag.
- Szumilas, M. (2010). Explaining Odds Ratios. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 19(3), 227.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2938757/>
- Tsai, T. -Y., Kuo, C. -Y., & Huang, Y. -C. (2020). The association between serum vitamin D level and risk and prognosis of melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(8), 1722–1729. <https://doi.org/10.1111/jdv.16189>
- Vaupel, P., Schaible, H. G., & Mutschler, E. (2015). *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen* (7. Auflage). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
- Viechtbauer, W. (2010). Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. In *JSS Journal of Statistical Software* (Bd. 36). <http://www.jstatsoft.org/>
- Vranova, J., Arenbergerova, M., Arenberger, P., Stanek, J., Vrana, A., Zivcak, J., & Rosina, J. (2012). Incidence of cutaneous malignant melanoma in the Czech Republic: the risks of sun exposure for adolescents. *Neoplasma*, 59(3), 316–325.
https://doi.org/10.4149/NEO_2012_041
- Watts, C. G., Drummond, M., Goumas, C., Schmid, H., Armstrong, B. K., Aitken, J. F., Jenkins, M. A., Giles, G. G., Hopper, J. L., Mann, G. J., & Cust, A. E. (2018). Sunscreen Use and Melanoma Risk Among Young Australian Adults. *JAMA dermatology*, 154(9), 1001–1009.
<https://doi.org/10.1001/JAMADERMATOL.2018.1774>
- Weckmann, G., Chenot, J. F., & Reber, K. C. (2015). Metaanalysen lesen und interpretieren: eine praktische Anleitung. In *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* (Bd. 91, Nummer 11, S. 469–473). Deutscher Ärzte-Verlag GmbH.
<https://doi.org/10.3238/zfa.2015.0469-0473>
- Wells, G., Shea, B., O’Connell, D., Peterson J, Welch, V., Losos, M., & Tugwell, P. (2021, Mai 3). *Newcastle-Ottawa quality assessment scale*. Ottawa Hospital Research Institute. https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

- Westerdahl, J., Ingvar, C., Måsbäck, A. M., & Olsson, H. (2000). Sunscreen use and malignant melanoma. *J. Cancer*, 87, 145–150. [https://doi.org/10.1002/1097-0215\(20000701\)87:1<145::AID-IJC22>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/1097-0215(20000701)87:1<145::AID-IJC22>3.0.CO;2-3)
- Westerdahl, J., Olsson, H., Måsbäck, A., Ingvar, C., & Jonsson, N. (1995). Is the use of sunscreens a risk factor for malignant melanoma? *Melanoma Research*, 5(1), 59–65. <https://doi.org/10.1097/00008390-199502000-00007>
- Whiteman, D. C., Valery, P., McWhirter, W., Le, A., & Green, C. (1997). Risk factors for childhood melanoma in Queensland, Australia. *Int. J. Cancer*, 70, 26–31. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19970106\)70:1<26::AID-IJC4>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19970106)70:1<26::AID-IJC4>3.0.CO;2-8)
- Wolf, P., Quehenberger, F., Müllegger, R., Stranz, B., & Kerl, H. (1998). Phenotypic markers, sunlight-related factors and sunscreen use in patients with cutaneous melanoma: an Austrian case-control study. *Melanoma Research*, 8(4), 370–378. <https://doi.org/10.1097/00008390-199808000-00012>
- Working Group. (2011). *OCEBM „ The Oxford 2011 Levels of Evidence“*. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>
- Youl, P., Aitken, J., Hayward, N., Hogg, D., Liu, L., Lassam, N., Martin, N., & Le Green, A. (2002). *Melanoma in adolescents: a case-control study of risk factors in Queensland, Australia*. <https://doi.org/10.1002/ijc.10117>

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Jörg Reichrath bedanken. Von Beginn an hat er mich mit Freude aufgenommen, ein passendes Thema erarbeitet und mir überlassen. Sie haben mich immer wieder mit positiven Zusprüchen motiviert. Fachlich und persönlich habe ich dies sehr wertgeschätzt.

Mein Dank gilt auch dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik in Homburg, insbesondere Herrn Julius Weise. Vielen Dank für die Hilfe bei der statistischen Auswertung meiner Daten, sowie der unermüdlichen Beantwortung meiner zahlreichen Fragen.

Auch bei Herrn Sinan Haddad bedanke ich mich herzlich. Von Anfang an haben Sie mir bei jeglichen Fragen sowie bei der Umsetzung des Papers zur Seite gestanden. Sie haben mir immer wieder neue Aspekte geben die Arbeit weiter zu verfeinern.

Meinen Eltern und meiner Familie gilt ein besonderer Dank der nicht ausreichend in Worte zu fassen ist. Danke, dass ihr immer an meiner Seite steht, nie die Hoffnung verliert, auch in schweren Zeiten einen kühlen Kopf bewahrt und Lebensfreude versprüht. Danke, dass ihr mir meinen Weg ermöglicht habt, denn ohne euch wäre nichts von dem, was ich im Leben erreicht habe, möglich gewesen.

9 Lebenslauf

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