



PUBLICATIE VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 9139

**Gebruik van Melanotan II™: Gevolgen voor de volksgezondheid en
onderzoeksperspectieven**

In this scientific policy advisory report the Superior Health Council of Belgium provides an expert opinion on the safety of the use of Melanotan II™ and the research prospects.

4 februari 2015

1. INLEIDING EN VRAAGSTELLING

Illegale namaakgeneesmiddelen en stoffen genaamd "*research chemicals*" houden een mogelijk gevaar in voor de gezondheid, want er is geen garantie op het vlak van de kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid ervan. *Research chemicals* zijn werkzame stoffen uit moleculaire structuren van bestaande illegale drugs, die in eerste instantie voornamelijk via internet te koop worden aangeboden en steeds vaker door "dealers" verkocht worden op plaatsen waar "drug"-gebruikers – in de brede zin van het woord – samenkomen. Er is weinig of niets gedocumenteerd over deze producten, die oorspronkelijk bedoeld zijn voor onderzoek, hun werkingsmechanisme en hun effecten op middellange en lange termijn. De effecten op korte termijn variëren sterk volgens de producten, de verbruikers en de experimentele of gebruiksomstandigheden.

Zo is MELANOTAN II™ een stof die tot de categorie "*research chemicals*" behoort. Hoewel de verkoop en het gebruik illegaal zijn, neemt volgens officieuze bronnen op het terrein het gebruik in sport- en zonnecentra en in het algemeen steeds toe. Dit project werd dan ook opgestart vanuit de nood aan richtlijnen om de bevolking beter in te lichten over de gevaren van het gebruik van dergelijke producten en om het toezicht te verscherpen op deze geneesmiddelen die verkeerdelijk worden gebruikt in het kader van onderzoek.

2. AANBEVELINGEN

Gelet op de gegevens in dit rapport, beveelt de HGR aan om:

- de bevolking meer bewust te maken van de risico's bij het gebruik van illegale geneesmiddelen en in het bijzonder Melanotan II™ omwille van:
 - de dermatologische effecten die schadelijk, of zelfs gevaarlijk tot dodelijk kunnen zijn, wanneer het alleen gebruikt wordt of in combinatie met herhaaldelijk zonnebaden en/of herhaald zonnebankgebruik;
 - de risico's verbonden aan een product dat niet gevalideerd is voor wat betreft kwaliteit en samenstelling;
 - het beperkte wetenschappelijk nut van zijn gebruik in het afremmen van de eetlust en het verhogen van de libido;

- de oprichting van een gegevensbank voor het verplicht registreren door artsen van de bijwerkingen van Melanotan II™ voor te stellen om het probleem beter in kaart te brengen;
- een specifieke opleiding te organiseren voor schoonheidsspecialisten en houders van zonnebankcentra, met een minimale opleiding in luisteren, inlevingsvermogen, maar waarbij er ook aandacht is voor het noodzakelijk afbakenen van hun rol om, indien nodig, de problematische gebruikers of “tanorexia”-patiënten naar medische specialisten door te verwijzen. De HGR beveelt ook aan om controles uit te oefenen op het in de praktijk omzetten van deze opleiding;
- zo snel mogelijk het “Medicrime” verdrag (ondertekend op 24 juli 2012) te ratificeren en het aantal inspecteurs te verhogen voor de controles op de criminaliteit;
- de aanbevelingen van de algemene adviezen van de HGR betreffende de schadelijke effecten van UV toe te passen die tot op heden weinig weerklank hebben gekregen bij de Belgische gezondheidsautoriteiten (HGR 5783, 2000; HGR 9216, onder redactie).

Sleutelwoorden en MeSH *descriptors terms*¹

Keywords	Mesh terms*	Sleutelwoorden	Mots clés	Stichworte
Melanotan™	“melanotan-II”	Melanotan™	Melanotan™	Melanotan™
	“Legislation, Drug”			
	“Drug Trafficking”			
Loss of appetite	Loss of “Appetite”	Verlies van eetlust	Perte d'appétit	Appetitloosigkeit
Libido	“Libido”	Libido	Libido	Libido
Melanoma	“Melanoma”	Melanoom	Melanome	Melanom
Dysplastic nevi	“Dysplastic Nevus Syndrome”	Dysplastische naevi	Naevus dypslasique	Dysplastischen Nävi

* *MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed.*

¹ Le Conseil tient à préciser que les termes Mesh et mots-clés sont utilisés à des fins de référencement et de définition rapide du scope de l'avis. Pour de plus amples informations sur la méthodologie, consultez le chapitre “Méthodologie”.

3. UITWERKING EN ARGUMENTATIE

Lijst van afkortingen:

alpha-MSH	<i>alpha-Melanocyte Stimulating Hormone</i>
ACTH	<i>Adrenocorticotropic Hormone</i>
FAGG	Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
VHB	Vergunning voor het in de handel brengen
cAMP	Cyclisch adenosinemonofosfaat
HGR	Hoge Gezondheidsraad
EPP	Erytropoëtische protoporfyrie
EudraVigilance	<i>European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IEO	<i>European Institute of Oncology</i>
IL-10	Interleukine 10
IPRI	<i>International Prevention Research Institute</i>
IV	intraveneus
LPH	<i>Lipotrophic hormone</i>
MITF	<i>Microphthalmia-associated transcription factor</i>
MCs	Melanocortines
MC1(2,3,4,5)R	Melanocortine 1(2,3,4,5) Receptor
MSH	<i>Melanocyte Stimulating Hormone</i>
[Nle ⁴ ,D-Phe ⁷]alpha-MSH	NDP-MSH superagonist van melanotropine
NFκB	<i>Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i> (transcriptiefactor)
OMCLNet	<i>network of official medicines control laboratories</i>
POMC	Proopiomelanocortine
SC	Subcutaan
TGF-β	<i>Transforming growth factor beta</i>
TNF	<i>Tumornecrosefactor</i>
UV	Ultraviolet
Wnt-3A	<i>Wingless-related integration site</i>

3.1 Methodologie

Na analyse van de vraag hebben het College en de voorzitter van de werkgroep de nodige expertises bepaald. De experts van de werkgroep hebben een algemene en een *ad hoc* belangenverklaring ingevuld en de Commissie voor Deontologie heeft het potentieel risico op belangenconflicten beoordeeld.

Om de vraagstelling te beantwoorden werd een ad-hoc werkgroep opgericht met deskundigen in de volgende disciplines: dermatologie, endocrinologie, farmacie, radiofarmacie, toxicologie en seksuologie. De groep had als opdracht een advies uit te werken waarin de problematiek duidelijk wordt omschreven en waarin op basis van de regelgevingen in het buitenland en in andere disciplines aanbevelingen worden verleend.

Het advies berust op een overzicht van de wetenschappelijke literatuur, zowel uit wetenschappelijke tijdschriften als uit rapporten van nationale en internationale bevoegde organisaties ter zake alsook op de opinie van experts.

Na goedkeuring van het advies door de werkgroep en door de permanente werkgroep belast met het domein "Cosmetologie en cosmetische toestellen, met inbegrip van esthetische heelkunde" werd het advies tenslotte gevalideerd door het College.

3.2 Uitwerking

3.2.1 Uiteenzetting van de problematiek

"Barbie drug" is de bijnaam voor een stof met een hormonale werking die de huid doet bruinen in 30 dagen. Achter de benaming *Barbie drug* schuilt in feite Melanotan II™. Deze peptide die in de Verenigde Staten in de jaren 80 ontwikkeld werd, is de synthetische versie van het natuurlijk hormoon alpha-MSH (*alpha Melanocyte Stimulating Hormone*).

De stoffen die onder de naam "melanotan" gekend zijn, zijn dus synthetische producten die lijken op de natuurlijke hormonen genaamd melanocortines (MCs) (vb. MSH), maar die ervan verschillen door hun structuur. De synthetische afgeleide producten hebben door deze structurele verschillen een langere werking dan de natuurlijke hormonen en ze bootsen slechts enkele effecten van deze hormonen na.

Het meest bekende effect van melanotanen is het effect op de huidskleur door de aanmaak van melanine, het pigment dat verantwoordelijk is voor het bruiner worden van de huid. De natuurlijke hormonen hebben echter nog andere, niet allemaal opgehelderde effecten, zoals het regelen van het metabolisme en de effecten op het immuunsysteem en het hart- en vaatstelsel (Hadley & Dorr, 2006; Bertolini, 2009). Het is niet uitgesloten dat sommige illegaal verkochte synthetische producten ook bepaalde van deze functies kunnen nabootsen, maar met mogelijk schadelijke effecten voor het organisme als gevolg, gezien de hogere concentraties die worden aangetroffen. De gemiddelde fysiologische plasmaconcentratie van het natuurlijk hormoon α -MSH is immers 25 ng/l, terwijl de aanbevolen dosis van het synthetisch hormoon in Melanotan II™ op 5 - 25 mg geschat wordt, dewelke, na injectie, resulteert in een concentratie in het bloed die 100.000 - 500.000 maal hoger is dan het natuurlijk hormoon.

Binnen de groep van de melanotanen zijn er een aantal producten die momenteel onder de vorm van (pre)klinische studies bestudeerd worden.

Moleculen zoals afamelanotide en bremelanotide zijn in dat opzicht interessante moleculen om bepaalde ziekten te behandelen en worden daarom verder bestudeerd.

Melanotan II™ (ook bekend onder de naam MT-2) is een ander analoog dat door het medisch milieu niet erkend wordt, door de gezondheidsautoriteiten niet vergund wordt maar wel in het illegale circuit verkrijgbaar is. Steeds meer personen gebruiken Melanotan II™ omwille van het "vermogen" om sneller te bruinen, maar ook om de eetlust te remmen en de libido te stimuleren, een "mirakelcocktail" die bepaalde gevaren met zich mee kan brengen.

3.2.2 Klinisch onderzoek

Melanotan™ (of Melanotan I of afamelanotide of Scenesse®, de commerciële naamgeving), analoog toegediend onder de vorm van een oplosbaar implantaat onder de huid zit nog in de klinische onderzoeksfase. Het Europees Geneesmiddelenbureau beoordeelde in 2014 nog de toxiciteit en de werkzaamheid van Scenesse® in de behandeling van erythropoëtische protoporfyrie (EPP). Dankzij het nauwgezet onderzoek van de regelgevende instanties zal de risico-batenbalans voor de behandeling van deze ziekte kunnen worden bepaald. Het weesstatuut werd ook toegewezen voor de behandeling van *urticaria solaris*, een zeldzame en moeilijk te behandelen ziekte met lichtovergevoeligheid. Deze ziekte kenmerkt zich door het optreden van een muco-cutaan erythemateus oedeem in de eerste minuten volgend op een blootstelling aan de zon of aan kunstmatige ultravioletstralen. Melanotan™ heeft ook een ontstekingswerend effect door het remmen van de transcriptiefactor *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF κ B) die aan de basis ligt van de ontstekingscascade. Voorts stimuleert het ook de secretie van ontstekingsremmende cytokinen, interleukine 10 (IL10)

en in het bijzonder de *transforming growth factor beta* (TGF β). Deze effecten werden in vitro bestudeerd en ook in verschillende diermodellen (zie verder).

Een ander farmabedrijf streeft naar het klinisch ontwikkelen van bremelanotide ook bekend als "PT-141" om seksuele disfunctie te behandelen (NIH, 2014).

3.2.2.1 Effect op het seksueel verlangen

MC's zijn multifunctionele peptidehormonen die een diversiteit aan fysiologische functies reguleren. MC's zijn betrokken bij het seksueel functioneren van dieren. Melanotan II™ kan het seksueel functioneren bij mannen (erectieactiviteit) en bij vrouwen (toegenomen seksueel verlangen en genitale opwinding) verbeteren. In tegenstelling tot andere geneesmiddelen die het seksueel functioneren verbeteren werkt Melanotan II™ in op het niveau van de hersenen en wekt het zo een eerder natuurlijke respons op met weinig of geen onmiddellijke bijwerkingen wanneer deze toegediend wordt in "therapeutische" dosissen (Hadley, 2005). De secundaire effecten op lange termijn en vooral na herhaalde toediening zijn echter niet gekend.

3.2.2.2 Trofisch effect van MSH op de zenuwen

MSH werd intraveneus (IV) of subcutaan (SC) toegediend om het trofisch effect op de perifere zenuwen na te gaan. Meerdere auteurs hebben een sneller herstel aangetoond van de perifere zenuwen bij ratten door de rol ervan als groeifactor.

De lokale toediening van MSH door het inwikkelen van de zenuw in een manchet (op basis van propyleen gedrenkt in het hormoon) bleek echter het meest doeltreffend (Edwards, 1986 ; Dekker, 1988). Het effect lijkt meer uitgesproken op neurofilament 200 kDa (kilo Dalton), een van de 3 majeure intermediaire neurofilamenten (Vadoud Seyedi, 1993). Gunstige effecten op het terug aangroeien van axonen in het ruggenmerg van ratten werden ook gerapporteerd (Joosten, 1999).

Dit effect geldt ook voor het groeien van neurieten van neuronnen bij ratten (Joosten, 1996). Het trofisch effect lijkt verband te houden met de expressie van receptor MC4R {*Melanocortin 1(2,3,4,5) Receptor*} en met de sequentie 4-10 van het hormoon (Van der Neut, 1988) via het activeren van de weg *Wingless-related integration site* (Wnt-3A) (Spaccapelo, 2013).

Dit effect geldt ook voor het analoge [Nle⁴,D-Phe⁷]alpha-MSH (NDP-MSH of Melanotan) (Benelli, 1988). Heel recente gegevens melden gunstige effecten van NDP-MSH in een diermodel voor Alzheimer (Giuliani, 2014).

3.2.2.3 Ontstekingswerend effect van MSH

MSH is in staat om het effect van cytokinen, en van tumornecrosefactor (TNF) in het bijzonder, op de expressie van adhesiemoleculen af te remmen (Hedley, 1998 ; Morandini, 1998) door de transcriptiefactor NF κ B af te remmen die aan de basis ligt van de ontstekingscascade (Haycock, 1999 ; 2000 ; Catania 1999). Dit effect geldt in melanocyten, maar ook in keratinocyten (Moustafa, 2002).

Het gunstig/beschermend effect van MSH in de hersenen zou het gevolg zijn van het ontstekingswerend effect bewerkstelligd door receptor MC4R (Lasaga, 2008) en de peptidesequentie 11-13 van het hormoon (Schaible, 2013). Een stimulerend effect van NDP-MSH (of melanotan) op TGF- β en ontstekingswerende IL-10 cytokinen werd ook gerapporteerd (Camiglia, 2013).

3.2.2.4 Effect op het vetmetabolisme

Er werd een centraal effect van de overexpressie van MSH gerapporteerd die resulteerde in een vermindering van de vetmassa bij muizen (Eerola, 2014) en ook in het reguleren van het lichaamsgewicht bij obese ratten (Cyr, 2014). Chronische behandelingen met specifieke agonisten van MC4R (BIM-22493) veroorzaakten gewichtsverlies en een verminderde insuline-resistentie bij de Rhesusaap (Kievit, 2013).

Het effect van MSH op de lipolyse zou ook in verband staan met de expressie van MC5R-receptoren *{Melanocortin 1(2,3,4,5) Receptor}* door de adipocyt zelf (Rodrigues, 2013).

Analoge waarnemingen bij de mens lijken verband te houden met de sequentie 4-10 van het hormoon (Wellhöner, 2012). Meer specifieke agonisten van receptor MC4R werden verder uitgewerkt en één ervan MC4-NN2-0453 zit in een eerste onderzoeksfase bij zwaarlijvigen (Royalty, 2014). Voort zijn er mutaties van receptor MC4R gekend die geassocieerd worden met matige (Vaisse, 1998; Farooqi, 2003) en ernstige zwaarlijvigheid (Granel, 2012). De gerapporteerde bijwerkingen betroffen voornamelijk het hart- en vaatstelsel: in het bijzonder de bloeddruk en het hartritme (Greenfield, 2009; Humphreys, 2011).

3.2.3 **Wat is Melanotan™ ?**

3.2.3.1 Synoniemen

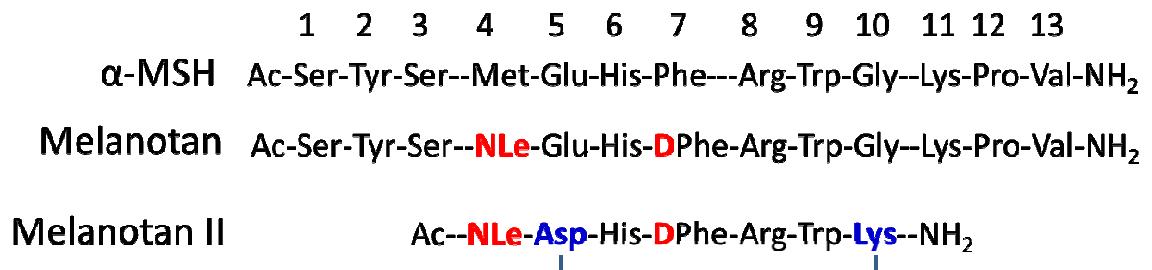
MSH, alpha-MSH, melanotropine, melanocortine, pigmenthormoon.

3.2.3.2 Oorsprong

Het pigmenthormoon genoemd melanocortine of MSH ontstaat uit een specifieke enzymatische splitsing waarbij proconvertases van Proopiomelanocortine (POMC) betrokken zijn, net als ACTH (*Adrenocorticotropic Hormone*), LPH (*lipotropic hormone*) en endorfinen.

Bij de mens wordt MSH in kleine hoeveelheden in de voorkwab van de hypofyse aangemaakt, maar de belangrijkste productieplaats situeert zich in de huid.

3.2.3.3 Vergelijking van de structuren van agonistische en superagonistische analogen van melanotropine



3.2.3.4 Vergelijking van de stabiliteit tussen het natuurlijk hormoon en de analogen

De structuur van Melanotan II™ werd beperkt tot de peptidesequentie die receptor MC1R herkent (*Melanocortin 1 Receptor*). De substitutie en de keuze van aminozuren en ook de cyclisatie van de molecule maakt de structuur zeer stabiel (weerstand aan proteolytische enzymen). Deze aanpassing zorgt voor een sterk uitgesproken hydrofoob karakter en Melanotan II™ gaat zo gemakkelijker door de bloed-hersenbarrière en heeft dus een centrale werking.

Melanotan II™ is stabiel dan Melanotan I, die op zijn beurt stabiel is dan α -MSH.

3.2.3.5 Betrokken receptoren en werkingsmechanisme

Het aantal melanocortine receptoren type 1 (MC1R) aan het oppervlak van de melanocyt is nogal laag (200 gemiddeld), maar er vindt een snelle hernieuwing (*turn-over*) plaats na ongeveer 10 min. Het werd aangetoond dat een auto/paracrine lus aan de basis ligt van de activering van de receptor. De ligand MSH wordt aangemaakt door naburige keratinocyten en door de melanocyten zelf (Siegrist *et al.*, 1989 ; Loir *et al.*, 1997 ; Lu *et al.*, 1998).

In de fysiologische plasmaconcentraties (gemiddeld 25 ng/l), weegt het ontstekingswerend effect van α -MSH zwaarder door dan het pigmenterend vermogen (Morandini *et al.*, 1998). Dit komt door de zeer korte biologische halveringstijd van het hormoon (enkele tientallen minuten) en ook door het zeer laag aantal MC1R receptoren dat tot expressie wordt gebracht door de melanocyt.

In de farmacologische concentraties zoals gebruikt bij de toediening van Melanotan II™ (5-25 mg subcutaan) en dit gekoppeld met de zeer grote stabiliteit, zorgt dit voor het langdurig stimuleren van de receptoren MC1R wat ter hoogte van de huid tot een dubbel effect leidt dat zowel pigmenterend als ontstekingswerend is.

In deze farmacologische concentratie en dankzij de hoge stabiliteit kan de molecule Melanotan II™ kruisreacties hebben met andere receptoren van dezelfde familie: MC2R, MC3R en MC4R uitgedrukt in de hersenen. De dubbele stimulatie van de MC1R en MC2R receptoren versterkt het pigmentogene effect analoog aan dat veroorzaakt door de ziekte van Addison. De stimulatie van MC3R en MC4R receptoren verklaart de centrale effecten.

De MCR's behoren inderdaad tot een familie van receptoren die gekoppeld zijn aan G-eiwitten waarvan de stimulatie de signaalweg van cAMP (cyclisch adenosinemonofosfaat) activeert, dat onder meer de transcriptiefactor MITF (*Microphthalmia-associated transcription factor*) mobiliseert. Onder de doelwitten van deze laatste bevinden zich een aantal genen die melanosomale eiwitten coderen, meer bepaald tyrosinase, een essentieel enzym voor de melanogenese (Yasumoto *et al.*, 1994 ; Busca *et al.*, 2000 ; Goding, 2014).

3.2.3.6 Effect op de proliferatie van melanocyten

Het mitogeen effect van MSH werd in vitro aan het licht gebracht bij het kweken van melanocyten (De Luca *et al.*, 1993 ; Abdel-Malek *et al.*, 1995).

3.2.3.7 Eerste toediening van MSH (natuurlijk hormoon) aan de mens

Een eerste bewijs van zijn pigmenterend vermogen in vivo werd beschreven door Lerner & McGuire (1964).

3.2.4 Implicaties van het gebruik van het product voor de volksgezondheid

3.2.4.1 Omvang van de problematiek

Melanotan II is verboden in de Europese Unie, maar desondanks populair bij personen verslaafd aan een bruine tint. De *Barbie drug* is het onderwerp van een uitgebreide trafiek, met name ook in België. In 2013 werden er bijvoorbeeld 500 flesjes van dit product bij een dealer in West-Vlaanderen gevonden.

Het is belangrijk om de bevolking te waarschuwen voor de gevaren van dit hormonale middel en dit om talrijke redenen. In België en Europa beschikken de gezondheidsautoriteiten en de gezondheidswerkers over verontrustende gegevens over de bijwerkingen die in de wetenschappelijke literatuur (zie verder) vermeld worden, en over analyseresultaten van illegale

producten die uit verschillende Europese laboratoria komen (EudraVigilance - *European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance*).

Aangezien deze stof illegaal verhandeld wordt, is er geen toezicht op de bijwerkingen en zijn de gebruikers vanwege het illegale statuut terughoudend om hiervan melding te maken. We hebben dan ook geen kennis over de exacte frequentie of ernst van deze effecten.

De HGR suggereert om een gegevensbank op te richten voor het verplicht registreren door artsen van de bijwerkingen van Melanotan II™ om het probleem beter in kaart te brengen.

Dermatologen en huisartsen moeten bijzonder waakzaam zijn wanneer patiënten een zeer uitgesproken en uniform gebruikte huid hebben, inclusief op de zones die normalerwijze niet aan de zon worden blootgesteld alsook wanneer er bij hen plots pigmentvlekken (*naevus*) verschijnen en/of veranderen.

Melanotan II™ lijkt de eetlust te verminderen, tot 1200 calorieën per dag. Dit effect kan 15 dagen aanhouden en zorgt voor gewichtsverlies, als we de verschillende getuigenissen op de forums geloven.

Melanotan II™ zou eveneens het seksueel verlangen van vrouwen doen toenemen en de erectiekwiteit van mannen verhogen (zie verder)..

3.2.4.1 Barbie Drug : is de drug vrij verkrijgbaar?

De juridische overheden stellen vast dat het aantal dossiers over de handel in Melanotan II™ toeneemt. Dit gaat van een bestelling van een particulier voor persoonlijk gebruik tot bestelling in bulk (jaarverslagen Multidisciplinaire HormonenCel) .

De verkoop van de *Barbie drug* is illegaal in de Europese Unie, Australië en de Verenigde Staten. Dit geneesmiddel zal illegaal blijven zolang er geen farmaceutische firma een vergunning voor het in de handel brengen (VHB) verkregen heeft en dit na de kwaliteit, veiligheid en de doeltreffendheid van het product aangetoond te hebben. Indien dit ooit het geval zal zijn, zal hoe dan ook dit geneesmiddel waarschijnlijk uitsluitend op medisch voorschrift verstrekt worden.

De huidige realiteit is echter volledig anders en het is in feite gemakkelijk om dit middel via internet aan te schaffen.

De gezondheidsautoriteiten maken zich zorgen over deze trend en drijven hun waarschuwingen aan het adres van eventuele kopers op. "Er is niets dat erop wijst dat het product veilig en doeltreffend zou zijn en dat de toelating ervan zou rechtvaardigen" herinnert de FDA (*Food and Drug Administration*). In juli 2012 waarschuwde het FAGG op zijn beurt het grote publiek voor de gevaren ervan in een bericht op zijn website. Het nam hierbij de gelegenheid te baat om te verwijzen naar zijn campagne om risico's te voorkomen in verband met het bestellen van geneesmiddelen op illegale internetsites: <http://www.geneesmiddelen-via-internet.be/nl/>.

Op Europees niveau heeft de Raad van Europa een internationaal verdrag uitgewerkt dat, voor het eerst, een juridisch bindend instrument vormt op het gebied van strafrecht dat namaak, maar ook de productie en distributie van medische producten, die zonder vergunning op de markt gebracht worden of de veiligheidsnormen schenden en de volksgezondheid bedreigen, strafbaar maakt ("Medicrime" Verdrag). In België is de ratificering van de tekst nog lopende (Belgische ondertekening op 24 juli 2012)². Teneinde de volksgezondheid te beschermen, introduceert het Verdrag strafrechtelijke sancties en maatregelen ter preventie en bescherming van slachtoffers.

² Het verdrag is op 28 oktober 2011 ter ondertekening opengesteld. Het treedt in werking de eerste dag van de maand die volgt op het verstrijken van een termijn van drie maanden na de datum waarop 5 ondertekenaars, waaronder minstens 3 lidstaten van de Raad van Europa hebben verklaard gebonden te zijn door het Verdrag door ratificatie.

Het Verdrag, dat open staat voor alle landen ter wereld, biedt eveneens een kader voor internationale samenwerking en maatregelen om de coördinatie op nationaal niveau te verbeteren.

3.2.4.2 Specifieke effecten en gevaren verbonden aan dit product

Kwaliteit van de producten

Ten eerste vormt deze stof een direct gevaar, omdat ze via het illegaal circuit verkregen wordt, voornamelijk via het internet of rechtstreeks in de sporthallen of zonnecentra en schoonheidsinstituten. Wanneer een geneesmiddel buiten het legale farmaceutische circuit verkregen wordt, betekent dit meestal dat het vervaardigd en gedistribueerd wordt buiten de strenge normen om en dat er aldus geen enkele garantie is wat betreft de kwaliteit, de veiligheid of de werkzaamheid ervan (Breindahl, 2014).

Ten tweede, zijn er problemen door de niet gecontroleerde aard en dosering van deze stoffen, alsook door de onzuiverheden of zelfs de eventuele aanwezigheid van andere chemische stoffen of bacteriën dit alles ten gevolge van de productie in een clandestiene omgeving. Verschillende Europese laboratoria (OMCLNet - *network of official medicines control laboratories*³) hebben vergelijkbare analyseresultaten voor Melanotan II™. Hieruit blijkt dat het soms om Melanotan II™ in gevarieerde dosissen gaat, maar ook om Melanotan I, of soms ontbreekt de werkzame stof volledig. In België werd er insuline ontdekt in verpakkingen van Melanotan die tot een coma of zelfs tot een fatale afloop kunnen leiden (OMCLNet rapporten, beperkte toegang).

Andere risico's houden verband met de noodzaak om deze producten onderhuids in te spuiten. Dit levert een gevaar op voor bacteriële infecties en de overdracht van virale ziektes, als meerdere personen dezelfde naalden gebruiken. In Ierland werd een bacteriële besmetting in het injectiewater gedetecteerd, wat de gebruikers blootstelt aan sepsis of een huidinfectie (abces, erysipelas, cellulitis, etc.).

Wanneer injecteerbare stoffen gebruikt worden, beveelt de HGR in advies 8719 (HGR 8719, 2012) aan om:

- de systematische preventiemaatregelen betreffende steriliteit toe te passen die altijd en overal van toepassing zijn in de gezondheidszorg;
- een persoonlijke handhygiëne na te leven;
- over een propere omgeving te beschikken voor het onderhoud van materiaal en herbruikbare instrumenten of, zo mogelijk, wegwerpmateriaal te gebruiken, alsook het lokaal in verschillende zones in te richten (propere zone, zone voor afval, opslag ...);
- een besmetting vanwege de klant te vermijden door de te behandelen huid- of slijmvlieszones te reinigen en te ontsmetten.

Algemene secundaire effecten

Wat betreft de bijwerkingen komen de eerste concrete gegevens uit opzoeken in EudraVigilance (*European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance*). Dit Europees netwerk verzamelt gegevens over de rapportering en de beoordeling van bijwerkingen tijdens het ontwikkelen van geneesmiddelen en tijdens het opvolgen ervan nadat ze in de Europese Economische Ruimte op de markt werden gebracht. Voor "melanotan" heeft het Europees farmacovigilantiesysteem voor de jaren 2012 en 2013 in totaal 7 spontane meldingen geregistreerd over de volgende bijwerkingen: spierpijnen en -krampen, hyperthermie, griepsyndroom, myoclonie, hartkloppingen, beven, mentale problemen, oesofagale reflux, buikkrampen, angst, paranoia, zweten, emotionele stoornissen en prikkelbaarheid.

³ sous la supervision de l'EDQM (*European Directorate for the Quality of Medicines & Health*), instance du Conseil de l'Europe. Lient : <https://www.edqm.eu/en/General-european-OMCL-network-46.html>

De wetenschappelijke literatuur bericht over het snel optreden van misselijkheid en braken (Hadley & Dorr, 2006). Er werd ook melding gemaakt van een geval van rhabdomyolyse (destructie van spiercellen) (Nelson & Bryant, 2012).

Op dermatologisch vlak

In de Angelsaksische wetenschappelijke literatuur wordt het volgende vermeld over Melanotan II™ (opzoeken in de databank Pub Med, op datum van 20 januari 2015):

- veranderingen van de *naevi* bij een jong meisje van 16 jaar met een familiaal dysplastisch *naevus* syndroom die gedurende 8 weken Melanotan II™ had ingespoten in combinatie met zonnebankgebruik (Sivyer, 2012).
- een uitbraak van nieuwe *naevi* en een overpigmentatie van bestaande *naevi* 24u na injectie van één enkele dosis Melanotan II™ bij een patiënt van 24 jaar bij zonnebankgebruik (Schulze, 2014) alsook een uitbraak van sterk gepigmenteerde en atypische nieuwe *naevi* bij een man van 40 jaar met een voorgeschiedenis van melanoom en dysplastische *naevi* na injectie van 2 doses Melanotan II™ per week gedurende 3 weken (Cardones, 2009).
- meerdere gevallen van uitbraken van dysplastische *naevi* in combinatie met zonnebankgebruik (Cousen, 2009 ; Ferrándiz-Pulido, 2011 ; Reid, 2013).
- het verschijnen van een melanoom *in situ* na 2 injecties van Melanotan II™ bij een jonge vrouw van 25 jaar in combinatie met zonnebankgebruik (Ong, 2012) en het verschijnen van een melanoom en een verandering van de bestaande *naevi* bij een vrouw van 42 jaar na 3 maanden van inspuitingen met Melanotan II™ in combinatie met zonnebankgebruik (Paurobally *et al.*, 2011).
- Het verschijnen van een melanoom na 4 weken van inspuitingen met Melanotan II™ bij een jonge vrouw van 20 jaar in combinatie met zonnebankgebruik (Hjuler, 2014).

Andere veranderingen kunnen ook worden waargenomen aan de nagels in de vorm van melanonychia (Sivyer, 2012; Paurobally, 2013).

Gezien de illegale status van de molecule bestaat er geen officiële gegevensbank voor de bijwerkingen in geval van gebruik. De gezondheidswerkers stellen echter op basis van sporadisch beschreven gevallen in de wetenschappelijke literatuur vast dat de gebruikers van Melanotan II™ systematisch intensieve liefhebbers zijn van zowel zonnebanken als zonnebaden waardoor het risico op preneoplastische of zelfs neoplastische letsels toeneemt. Deze gebruikers zijn dus werkelijk "verslaafden" aan een bruine huidskleur, waardoor ze alle middelen hiervoor cumuleren (Reed, 2015 ; Petit, 2014 ; Gillen, 2012 ; Nolan, 2009).

Een gebruinde huid lijkt een ideaal te zijn dat men het hele jaar door wil bereiken. Het is kenmerkend dat deze groep een zekere kennis heeft van de risico's die de UV-stralen en de verschillende producten inhouden en dat ze zelfs hun omgeving aanzetten tot deze praktijken. Recente studies bewijzen dat deze gebruikers een echte verslaving hebben die nauw aanleunt bij een pathologie. Bij jonge volwassenen wordt thans de term *tanorexia* gebruikt - *tan* voor *tanning* - (bruinen in het Engels) (Schmidt-Borko, 2011).

Dit is de reden waarom de HGR in advies 8892 over de psychologische aspecten van cosmetische behandelingen (HGR 8892, 2014) stilstaat bij de te voorziene begeleiding om te vermijden dat fragiele personen hun fysiek voorkomen proberen te verbeteren zonder ooit voldoening te vinden. De psychologische aspecten zijn immers alomtegenwoordig bij de vraag naar behandelingen met betrekking tot het "uiterlijk" en vooral, in het kader van het bruin worden voor de gebruikers van zonnebanken, wat de verslaving verklaart (Reed, 2015 ; Petit, 2014 ; Gillen, 2012 ; Nolan, 2009).

De HGR adviseert ook om een specifieke opleiding te organiseren voor schoonheidsspecialisten en houders van zonnebankcentra, met een minimale opleiding in luisteren, inlevingsvermogen,

maar ook betreffende de noodzaak tot het afbakenen van hun rol om, indien nodig, naar medische specialisten door te verwijzen.

Het effect op de eetlust

Uit het raadplegen van verschillende forums, bij gebrek aan meer betrouwbare gegevens gezien het illegale aspect van Melanotan, blijkt dat bepaalde gebruikers ter sprake brengen dat dit effect niet langer dan 15 dagen duurt. De eetlust wordt opnieuw normaal ondanks het verdere gebruik van Melanotan II™.

Het effect op de seksualiteit

Onderzoek betreffende de behandeling van erectiestoornissen bij de mens werd uitgevoerd naar nieuwe agentia die inwerken op het centraal zenuwstelsel en meer bepaald op het ruggenmerg en die op fosfodiësterase (PT-141) gebaseerd zijn. Het toedienen van PT-141, (een niet-selectieve melanocortinereceptor agonist) wekte erecties op bij normale vrijwilligers zonder seksuele stimulatie met video. Dezelfde test werd gedaan bij personen met erectiestoornissen die voorheen op Sildenafil reageerden. Er werd een aanzienlijke toename vastgesteld van de erectie-activiteit als reactie op een seksuele stimulatie met videobeelden. Significante verschillen werden opgemerkt betreffende de stijfheid van de penis tussen de placebogroep en de groep die intranasale dosissen van 7 mg kregen toegediend. Het pro-erectiel effect hing af van de dosis en de bijwerkingen waren beperkt (diarree en misselijkheid) en dit zonder syncope of hypotensie. Een tweede deel van de studie betrof mannen met erectiestoornissen, de verbinding leek uiterst krachtig te zijn en wekte een continue erectiele activiteit op die afnam wanneer de seksuele stimulatie via video gestopt werd. Het stoppen van de erectiele respons met het beëindigen van de seksuele stimulatie met videobeeld bevestigt naast de waargenomen opwekkende werking, de bevorderende werking en het nut op seksueel vlak van PT-141. PT-141 lijkt een belovende kandidaat voor een verdere beoordeling bij thuisproeven zoals de behandeling van erectiestoornissen bij de mens. Kortom de erkende therapeutische voordelen van deze categorie als pro-erectiel geneesmiddel wijzen sterk op de klinische relevantie van melanocortines bij seksueel gedrag. Belangrijke conceptuele vraagstellingen betreffende de rol van het melanocortine signaal bij een normale erectiele werking en de mogelijke verstoring ervan door ziekte toestanden gerelateerd aan een seksuele stoornis, vergen echter nog validatie en dierstudies (Wessells *et al.*, 2005).

Het wetenschappelijke onderzoek van Wessells *et al.* (2000) over de effecten van Melanotan II™ op de seksualiteit van mannen geeft aan dat bij 68 % van de personen het seksueel verlangen significant steeg en dat de erecties, indien ze verschenen, gemiddeld 41 minuten duurden en dat ze soms pijnlijk waren.

Wat betreft de toename van het seksueel verlangen bij de vrouw en de kwaliteit van de orgasmes brengen tal van studies een zeer positief resultaat naar voren. Het middel bevindt zich echter nog in de onderzoeksfase. Het werd getest bij minder dan 1000 vrouwen en de risico's zijn slechts gedeeltelijk gekend. Dergelijke voorschriften kunnen ernstige gevolgen hebben voor de gezondheid van de vrouwen en zware medisch-legale gevolgen voor de voorschrijver omdat het middel illegaal is (Buvat, 2010).

Andere alternatieven, zoals sekstherapie, zouden moeten worden voorgesteld aan vrouwen en mannen die hun seksleven willen verbeteren (Buvat, 2012).

3.2.5 Conclusies en aanbevelingen

Gelet op de gegevens in dit rapport, beveelt de HGR aan om:

- de bevolking meer bewust te maken van de risico's bij het gebruik van illegale geneesmiddelen en in het bijzonder Melanotan II™ omwille van:
 - de dermatologische effecten die schadelijk, of zelfs gevaarlijk tot dodelijk kunnen zijn, wanneer het alleen gebruikt wordt of in combinatie met herhaaldelijk zonnebaden en/of herhaald zonnebankgebruik;
 - de risico's verbonden aan een product dat niet gevalideerd is voor wat betreft kwaliteit en samenstelling;
 - het beperkte wetenschappelijk nut van zijn gebruik in het afremmen van de eetlust en het verhogen van de libido;
- een gegevensbank op te richten voor het verplicht registreren door artsen van de bijwerkingen van Melanotan II™ om het probleem beter in kaart te brengen;
- een specifieke opleiding te organiseren voor schoonheidsspecialisten en houders van zonnebankcentra, met een minimale opleiding in luisteren, inlevingsvermogen, maar waarbij er ook aandacht is voor het noodzakelijk afbakenen van hun rol om, indien nodig, de problematische gebruikers of "tanorexia"-patiënten naar medische specialisten door te verwijzen. De HGR beveelt ook aan om controles uit te oefenen op het in de praktijk omzetten van deze opleiding;
- zo snel mogelijk het "Medicrime" verdrag (ondertekend op 24 juli 2012) te ratificeren en het aantal inspecteurs te verhogen voor de controles op de criminaliteit;

4. REFERENTIES

Abdel-Malek Z, Swope VB, Suzuki I, Akcali C, Harriger MD, Boyce ST, et al. Mitogenic and melanogenic stimulation of normal human melanocytes by melanotropic peptides. Proc Natl Acad Sci U S A 1995;92(5):1789-93.

Benelli A, Zanolini P, Botticelli A, Bertolini A. [Nle4,D-Phe7]alpha-MSH improves functional recovery in rats subjected to diencephalic hemisection. Eur J Pharmacol 1988;150(3):211-9.

Bertolini A, Tacchi R, Vergoni AV. Brain effects of melanocortins. Pharmacol Res. 2009;59(1):13-47.

Breindahl T, Evans-Brown M, Hindersson P, McVeigh J, Bellis M, Stensballe A, et al. Identification and characterization by LC-UV-MS/MS of melanotan II skin-tanning products sold illegally on the Internet. Drug Test Anal 2014.

Busca R, Ballotti R. Cyclic AMP a key messenger in the regulation of skin pigmentation. Pigment Cell Res 2000;13(2):60-9.

Buvat J. Compte-rendus du congrès mondial de l'International Society for Sexual Medicine, Séoul, Corée du Sud, Septembre 2010. Présentations orales sur fonction et dysfonctions sexuelles féminines. Bulletin électronique de la Société Francophone de Médecine Sexuelle 2010, 18, Novembre, <http://www.sfms.fr/prod/system/main/main.asp?page=/prod/data/congres/echos/2010-issm2.asp>

Buvat J. Compte rendus du congrès 2012 de l'ISSWSH - International Society for the Study of the Women Sexual Health. Avancés pharmacologiques en Médecine Sexuelle féminine. Gynecol Obstet Fertil. 2012;40:379-5.

Buvat J. Compte rendus du congrès 2013 de l'ISSWSH - International Society for the Study of the Women Sexual Health. Avancés pharmacologiques en Médecine Sexuelle féminine. Gynecol Obstet Fertil. 2013;41:330-4.

Catania A, Delgado R, Airaghi L, Cutuli M, Garofalo L, Carlin A, et al. alpha-MSH in systemic inflammation. Central and peripheral actions. Ann N Y Acad Sci 1999;885:183-7.

Cardones AR, Grichnik JM. alpha-Melanocyte-stimulating hormone-induced eruptive nevi. Arch Dermatol 2009;145(4):441-4.

Carniglia L, Durand D, Caruso C, Lasaga M. Effect of NDP-alpha-MSH on PPAR-gamma and -beta expression and anti-inflammatory cytokine release in rat astrocytes and microglia. PLoS One 2013;8(2):e57313.

CMDH - Cellule Multidisciplinaire d'Hormones – rapport annuel 2011. Internet : http://www.google.fr/url?url=http://www.polfed-fedpol.be/pub/rapport_activites/pdf/cmdh2011.pdf

CMDH – Cellule Multidisciplinaire d'Hormones – rapport annuel 2012. Internet : <http://www.google.fr/url?url=http://www.favv.be/publicationsthematiques/ documents/2014-06-20 Rapport annuel cmdh2012.pdf>

Cousen P, Colver G, Helbling I. Eruptive melanocytic naevi following melanotan injection. Br J Dermatol 2009;161(3):707-8.

Cyr NE, Steger JS, Toorie AM, Yang JZ, Stuart R, Nillni EA. Central Sirt1 regulates body weight and energy expenditure along with the POMC-derived peptide alpha-MSH and the processing enzyme CPE production in diet-induced obese male rats. *Endocrinology* 2014;155(7):2423-35.

Dekker AJ. Effect of alpha-melanocyte-stimulating hormone on peripheral nerve regeneration in the rat: histological aspects and comparison with the effect of gangliosides. *Exp Neurol* 1988;99(2):490-7.

De Luca M, Siegrist W, Bondanza S, Mathor M, Cancedda R, Eberle AN. Alpha melanocyte stimulating hormone (alpha MSH) stimulates normal human melanocyte growth by binding to high-affinity receptors. *J Cell Sci* 1993;105 (Pt 4):1079-84.

Edwards PM, Kuiters RR, Boer GJ, Gispen WH. Recovery from peripheral nerve transection is accelerated by local application of alpha-MSH by means of microporous Accurel polypropylene tubes. *J Neurol Sci* 1986;74(2-3):171-6.

Eerola K, Rinne P, Penttinen AM, Vahatalo L, Savontaus M, Savontaus E. alpha-MSH overexpression in the nucleus tractus solitarius decreases fat mass and elevates heart rate. *J Endocrinol* 2014;222(1):123-36.

Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 2003;348(12):1085-95.

Ferrandiz-Pulido C, Fernandez-Figueras MT, Quer A, Ferrandiz C. An eruptive pigmented lesion after melanotan injection. *Clin Exp Dermatol* 2011;36(7):801-2.

Gillen MM, Markey CN. The role of body image and depression in tanning behaviors and attitudes. *Behav Med* 2012;38(3):74-82.

Giuliani D, Galantucci M, Neri L, Canalini F, Calevro A, Bitto A, et al. Melanocortins protect against brain damage and counteract cognitive decline in a transgenic mouse model of moderate Alzheimers disease. *Eur J Pharmacol* 2014;740:144-50.

Goding CR. Fishful thinking: the rise and fall of MITF in melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 2014;27(1):7-8.

Granell S, Serra-Juhe C, Martos-Moreno GA, Diaz F, Perez-Jurado LA, Baldini G, et al. A novel melanocortin-4 receptor mutation MC4R-P272L associated with severe obesity has increased propensity to be ubiquitinated in the ER in the face of correct folding. *PLoS One* 2012;7(12):e50894.

Greenfield JR, Miller JW, Keogh JM, Henning E, Satterwhite JH, Cameron GS, et al. Modulation of blood pressure by central melanocortineric pathways. *N Engl J Med* 2009;360(1):44-52.

Hadley ME. Discovery that a melanocortin regulates sexual functions in male and female humans. *Peptides* 2005;26(10):1687-9.

Hadley ME, Dorr RT. Melanocortin peptide therapeutics: historical milestones, clinical studies and commercialization. *Peptides*. 2006;27(4):921-30.

Haycock JW, Wagner M, Morandini R, Ghanem G, Rennie IG, Mac Neil S. Alpha-melanocyte-stimulating hormone inhibits NF-kappaB activation in human melanocytes and melanoma cells. *J Invest Dermatol* 1999;113(4):560-6.

Haycock JW, Rowe SJ, Cartledge S, Wyatt A, Ghanem G, Morandini R, et al. Alpha-melanocyte-stimulating hormone reduces impact of proinflammatory cytokine and peroxide-generated oxidative stress on keratinocyte and melanoma cell lines. *J Biol Chem* 2000;275(21):15629-36.

Hjuler KF, Lorentzen HF. Melanoma associated with the use of melanotan-II. *Dermatology*. 2014;228(1):34-6.

Hedley SJ, Gawkrödger DJ, Weetman AP, Morandini R, Boeynaems JM, Ghanem G, et al. alpha-Melanocyte stimulating hormone inhibits tumour necrosis factor-alpha stimulated intercellular adhesion molecule-1 expression in normal cutaneous human melanocytes and in melanoma cell lines. *Br J Dermatol* 1998;138(3):536-43.

Hueso-Gabriel L, Mahiques Santos L, Terradez Mas L, Santonja Lopez N. [Eruptive dysplastic nevi following melanotan use]. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103(4):329-31.

HGR – Hoge Gezondheidsraad. Advies inzake zonnebanken en UV-straling. Brussel: HGR; 2000. Advies nr 5783.

HGR – Hoge Gezondheidsraad. Hygiënische vereisten met betrekking tot de infectiebeheersing bij semipermanente en permanente make-up, tatoeage en piercing. Brussel: HGR; 2012. Advies nr 8719.

HGR – Hoge Gezondheidsraad. Psychologische aspecten in cosmetologie. Brussel: HGR; 2014. Advies nr 8892.

HGR – Hoge Gezondheidsraad. Zonnebanken en blootstelling aan zon en UV. Brussel: HGR; 2015. Advies nr 9216 in voorbereiding.

Humphreys MH, Ni XP, Pearce D. Cardiovascular effects of melanocortins. *Eur J Pharmacol* 2011;660(1):43-52.

Joosten EA, Verhaagh S, Martin D, Robe P, Franzen R, Hooiveld M, et al. Alpha-MSH stimulates neurite outgrowth of neonatal rat corticospinal neurons in vitro. *Brain Res* 1996;736(1-2):91-8.

Joosten EA, Majewska B, Houweling DA, Bar PR, Gispen WH. Alpha-melanocyte stimulating hormone promotes regrowth of injured axons in the adult rat spinal cord. *J Neurotrauma* 1999;16(6):543-53.

Lasaga M, Debeljuk L, Durand D, Scimonelli TN, Caruso C. Role of alpha-melanocyte stimulating hormone and melanocortin 4 receptor in brain inflammation. *Peptides* 2008;29(10):1825-35.

Lerner AB, McGuire JS. Melanocyte-Stimulating Hormone and Adrenocorticotrophic Hormone. Their Relation to Pigmentation. *N Engl J Med* 1964;270:539-46.

Loir B, Bouchard B, Morandini R, Del Marmol V, Deraemaeker R, Garcia-Borron JC, et al. Immunoreactive alpha-melanotropin as an autocrine effector in human melanoma cells. *Eur J Biochem* 1997;244(3):923-30.

Lu D, Chen W, Cone R. Regulation of melanogenesis by the MSH receptor. In: *The pigmented system. Physiology and pathophysiology* Nordlund, J., Boissy, R., Hearing, V., King, R. and Ortonne, J. P; editors. Oxford University Press, New York, 1998, Chapter 15, p 183-97.

Morandini R, Boeynaems JM, Hedley SJ, MacNeil S, Ghanem G. Modulation of ICAM-1 expression by alpha-MSH in human melanoma cells and melanocytes. *J Cell Physiol* 1998;175(3):276-82.

Moustafa M, Szabo M, Ghanem GE, Morandini R, Kemp EH, MacNeil S, et al. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha stimulated NFkappaB/p65 in human keratinocytes by alpha-melanocyte

stimulating hormone and adrenocorticotrophic hormone peptides. *J Invest Dermatol* 2002;119(6):1244-53.

NIH - National Institutes of Health. Bremelanotide in Premenopausal Women With Female Sexual Arousal Disorder and/or Hypoactive Sexual Desire Disorder. *ClinicalTrials.gov* 2014. Online available on: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01382719> .

Nelson ME, Bryant SM, Aks SE. Melanotan II injection resulting in systemic toxicity and rhabdomyolysis. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012;50(10):1169-73.

Nolan BV, Feldman SR. Ultraviolet tanning addiction. *Dermatol Clin* 2009;27(2):109-12.

Nolan BV, Taylor SL, Liguori A, Feldman SR. Tanning as an addictive behavior: a literature review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2009; 25(1):12-9.

Ong S, Bowling J, Australas J. Melanotan-associated melanoma in situ. *Dermatol*. 2012; 53(4):301-2.

Paurobally D, Jason F, Dezfoulian B, Nikkels AF. Melanotan-associated melanoma. *Br J Dermatol*. 2011;164(6):1403-5. Erratum in: *Br J Dermatol*. 2011;165(3):706. *Br J Dermatol*. 2011;165(5):1156.

Paurobally D, El Hayderi L, Richert B, Andre J, Nikkels AF. Melanotan-associated transverse melanonychia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(1):128-9.

Petit A, Lejoyeux M, Reynaud M, Karila L. Excessive indoor tanning as a behavioral addiction: a literature review. *Curr Pharm Des*. 2014;20(25):4070-5.

Procino A. Overexpression of Prox-1 gene in omental adipose tissue and adipocytes compared with subcutaneous adipose tissue and adipocytes in healthy patients. *Cell Biol Int* 2014;38(7):888-91.

Reed DD. Ultra-violet indoor tanning addiction: a reinforcer pathology interpretation. *Addict Behav*. 2015;41:247-51.

Reid C, Fitzgerald T, Fabre A, Kirby B. Atypical melanocytic naevi following melanotan injection. *Ir Med J* 2013;106(5):148-9.

Rodrigues AR, Almeida H, Gouveia AM. Alpha-MSH signalling via melanocortin 5 receptor promotes lipolysis and impairs re-esterification in adipocytes. *Biochim Biophys Acta* 2013;1831(7):1267-75.

Royalty JE, Konradsen G, Eskerod O, Wulff BS, Hansen BS. Investigation of safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single and multiple doses of a long-acting alpha-MSH analog in healthy overweight and obese subjects. *J Clin Pharmacol* 2014;54(4):394-404.

Schaible EV, Steinstrasser A, Jahn-Eimermacher A, Luh C, Sebastiani A, Kornes F, et al. Single administration of tripeptide alpha-MSH(11-13) attenuates brain damage by reduced inflammation and apoptosis after experimental traumatic brain injury in mice. *PLoS One* 2013;8(8):e71056.

Schmidt-Borko KM. Tanorexia - a new lifestyle disease. *Dtsch Med Wochenschr*. 2011;136(20):16.

Schulze F, Erdmann H, Hardkop LH, Anemuller W, Rose C, Zillikens D, et al. Eruptive naevi and darkening of pre-existing naevi 24 h after a single mono-dose injection of melanotan II. *Eur J Dermatol* 2014;24(1):107-9.

Siegrist W, Solca F, Stutz S, Giuffre L, Carrel S, Girard J, et al. Characterization of receptors for alpha-melanocyte-stimulating hormone on human melanoma cells. *Cancer Res* 1989;49(22):6352-8.

Sivyer GW. Changes of melanocytic lesions induced by Melanotan injections and sun bed use in a teenage patient with FAMMM syndrome. *Dermatol Pract Concept* 2012;2(3):203a10.

Spaccapelo L, Galantucci M, Neri L, Contri M, Pizzala R, D'Amico R, et al. Up-regulation of the canonical Wnt-3A and Sonic hedgehog signaling underlies melanocortin-induced neurogenesis after cerebral ischemia. *Eur J Pharmacol* 2013;707(1-3):78-86.

Vaisse C, Clement K, Guy-Grand B, Froguel P. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nat Genet* 1998;20(2):113-4.

Van der Neut R, Bar PR, Sodaar P, Gispen WH. Trophic influences of alpha-MSH and ACTH4-10 on neuronal outgrowth in vitro. *Peptides* 1988;9(5):1015-20.

Vadoud Seyedi J, Lienard D, Lespagnard L, Ghanem G, Van Wijck R, Lejeune F. Local administration of alpha-MSH exerts a trophic effect on the 200-kDa neurofilament in sciatic rat nerve. *Ann N Y Acad Sci* 1993;680:655-9.

Wellhoner P, Horster R, Jacobs F, Sayk F, Lehnert H, Dodt C. Intranasal application of the melanocortin 4 receptor agonist MSH/ACTH(4-10) in humans causes lipolysis in white adipose tissue. *Int J Obes (Lond)* 2012;36(5):703-8.

Wessells H, Levine N, Hadley ME, Dorr R, Hruby V. Melanocortin receptor agonists, penile erection, and sexual motivation: human studies with Melanotan II. *Int J Impot Res* 2000;12 Suppl 4:S74-9.

Wessells H, Blevins JE, Vanderah TW. Melanocortinergic control of penile erection. *Peptides* 2005;26:1972-7.

Yasumoto K, Yokoyama K, Shibata K, Tomita Y, Shibahara S. Microphthalmia-associated transcription factor as a regulator for melanocyte-specific transcription of the human tyrosinase gene. *Mol Cell Biol* 1994;14(12):8058-70.

Zhang Y, Collazo R, Gao Y, Li G, Scarpace PJ. Intermittent MTII application evokes repeated anorexia and robust fat and weight loss. *Peptides* 2010;31(4):639-43.

5. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

Al de deskundigen hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. De namen van de deskundigen van de HGR benoemd per KB, de leden van het Bureau en het College, en de algemene belangenverklaringen van de experts zijn beschikbaar op onze website www.hgr-css.be (link: [samenstelling en werking](#) - link: [Belangenconflicten](#)).

De volgende deskundigen hebben hun medewerking verleend bij het opstellen van het advies:

DEL MARMOL Véronique	Geneeskunde, dermatologie	ULB – Hôpital Erasme
VANHOOTEGHEM Olivier	Geneeskunde, dermatologie	Saint – Elizabeth - Namur
GHANEM Ghanem	Melanoom onderzoek	ULB – Institut J. Bordet
DRIESENS Natacha	Geneeskunde, endocrinologie	ULB – Hôpital Erasme
LEEMANS Charlotte	Sexuologie	UCL

De administratie werd vertegenwoordigd door:

HENRY Viviane	Farmacie	AFMPS
---------------	----------	-------

De volgende personen werden gehoord :

BOECKX John	Voorzitter	BESKO - Beroepsvereniging voor Bio-esthetiek en Kosmetologie
GYS Francine	Ere-voorzitter	BESKO - Beroepsvereniging voor Bio-esthetiek en Kosmetologie
SALEMBIER Nadine	Voorzitster	NUBE – Nationale Unie van Belgische Estheticiennes

Het voorzitterschap werd verzekerd door de heer Olivier VANHOOTEGHEM en het wetenschappelijk secretariaat door mevrouw Anne-Madeleine PIRONNET.

De deskundigen van de permanente groep cosmetologie en cosmetische toestellen, met inbegrip van esthetische heelkunde hebben het advies goedgekeurd :

BEELE Hilde	Dermatologie	UGent
BORIES Yvon	Verpleegkunde, ziekenhuishygiëne	AZ Nikolaas, Sint Niklaas
DE MEY Albert	Plastische chirurgie	ULB
VANHOOTEGHEM Olivier	Geneeskunde, dermatologie	Saint-Elizabeth - Namur

De administratie werd vertegenwoordigd door:

PASTEELS Karine	Technisch expert	FOD VVVL DG2 – inspectiedienst
MEUNIER Joëlle	Expert cosmetische producten	FOD VVVL DG4

Het voorzitterschap werd verzekerd door mevrouw Hilde BEELE en het wetenschappelijk secretariaat door mevrouw Anne-Madeleine PIRONNET.

Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federaal adviesorgaan waarvan de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu het secretariaat verzekert. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van Volksgezondheid en van Leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijke kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experts (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen, praktijkbeoefenaars, enz.), waarvan er 300 tot expert van de Raad zijn benoemd bij KB; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten en een Commissie voor Deontologie) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingsorgaan van de HGR, samengesteld uit 40 leden van de pool van benoemde experts). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

Na validatie door het College worden de adviezen overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van Volksgezondheid en worden ze gepubliceerd op de website (www.hgr-css.be). Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar bepaalde doelgroepen (beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector, universiteiten, politiek, consumentenorganisaties, enz.).

Indien u op de hoogte wilt blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kunt u een mail sturen naar info.hgr-css@health.belgium.be.