



**PRO-ACTIEF RAPPORT
ZONNECREMES**

Door

De Bont, R., Van Larebeke, N.

2002

Gezondheidseffecten van zonnecrèmes

1. Inleiding:

Zonlicht veroorzaakt een aantal negatieve gezondheidseffecten waaronder huidkanker. Huidkanker is één van de meest voorkomende kankers bij de mens en de incidentie ervan is de laatste jaren sterk gestegen. Er wordt geschat dat zonlicht, in overwegend blanke populaties, 80-90% van de huidmelanomen (een tumor van melanine-producerende cellen) veroorzaakt (Armstrong & Kricke, 1993). De proportie van de niet-melanocytische huidkankers (basale-cel carcinomen en squamosum-cel carcinomen) veroorzaakt door zonlicht werd nog niet geschat maar is waarschijnlijk dezelfde als die van de melanocytische (IARC, 2001). Verder veroorzaakt zonlicht ook zonnebrand, suppressie van het immuunsysteem (Ullrich *et al.*, 1999), veroudering van de huid en fotodermatoses (huidreacties die ontstaan ten gevolge van blootstelling aan zonlicht of UV-stralen).

UVB-straling (korte golflengte) is verantwoordelijk voor het ontstaan van zonnebrand terwijl UVA (lange golflengte) verantwoordelijk is voor het bruinen van de huid en immunosuppressie en beide spelen een rol in het ontstaan van chronische fotoschade van de huid, veroudering door de zon en acute en chronische fotodermatoses (Schaefer *et al.*, 1998). Het is meer dan waarschijnlijk dat alleen UVB-straling mutaties veroorzaakt die leiden tot huidkanker want UVA-geïnduceerde mutaties (G→T transversies) zijn zelden aanwezig in UV-geïnduceerde huidkankers bij mensen en muizen (IARC, 2001). Toch is bij verschillende cellijnen al bewezen dat UVA ook mutaties kan veroorzaken (Wang *et al.*, 2001).

Overmatige blootstelling aan de zon is dus gevaarlijk en men dient er zich voldoende tegen te beschermen. Dit doet men het best door uit de zon te blijven wanneer de intensiteit ervan te hoog is, door de huid te beschermen met textiel en door het gebruik van waterresistente zonnecrèmes met een breed spectrum.

Dit rapportje gaat over de gezondheidseffecten van zonnecrèmes. In hoeverre beschermen ze de huid tegen zonnebrand, kunnen ze ook huidkanker voorkomen en wat zijn de nadelige effecten ervan?

2. Samenstelling en werking van zonnecrèmes:

De actieve ingrediënten van zonnecrème kunnen onderverdeeld worden in organische en anorganische chemische bestanddelen.

De organische chemische bestanddelen **absorberen** UV. Ze bevatten bestanddelen die voornamelijk UVB absorberen (cinnamaten, para-aminobenzoaat-PABA derivaten, salicylaten en kamferderivaten) en bestanddelen die vooral UVA absorberen (benzofenone derivaten, dibenzoylmethanen en anthranilaten).

Anorganische chemische bestanddelen **absorberen en verstrooien** UV. Voorbeelden zijn titaniumdioxide en zinkoxide. Ze worden voornamelijk gebruikt in conjunctie met organische absorbeers om een hoge beschermingsfactor (SPF) te verkrijgen.

Welke straling wordt er nu in welke mate tegengehouden? De monochromatische beschermingsfactoren (monochromatic protection factors: maat voor bescherming tegen de zon bij een bepaalde golflengte) van een typische, moderne zonnecrème die bescherming biedt tegen een breed spectrum van straling zijn hoger voor UVB-straling dan voor UVA-straling (± 16 en van 8 tot 16 respectievelijk)(IARC, 2001). Men heeft een index opgesteld om de bescherming tegen de zon weer te geven. Dit is de 'sun protection factor' (SPF). De

SPF wordt gedefinieerd als de ratio van de kleinste hoeveelheid UV-straling die er nodig is om zonnebrand te veroorzaken van met zonnecrème beschermde huid tot de hoeveelheid die er minstens nodig is om in dezelfde mate zonnebrand te veroorzaken van niet-beschermde huid. Een zonnecrème met SPF15 zou dus een bescherming tegen een 15x hogere (of langere) blootstelling van de huid aan de zon moeten geven.

Onlangs werd aangetoond dat zonnecrème die beschermt tegen zowel UVA als UVB minder effectief is dan zonnecrème die alleen beschermt tegen UVB (Liardet S *et al.*, 2001). Het is niet duidelijk of dit veroorzaakt wordt door een chemische interactie die een verhoging van de gevoeligheid teweeg brengt of doordat UVA-straling de beschermingscapaciteit van de huid verhoogt. Fotosensitiviteit van vele zonnecrèmebestanddelen zijn gekend en deze belangrijke mogelijkheid kan op dit moment dus niet uitgesloten worden. Er werd echter ook aangetoond dat UVA-straling en/of zichtbaar licht bepaalde UVB-geïnduceerde schade kan verminderen. Daarom is het mogelijk dat wanneer de huid door zonnecrème wordt beschermd tegen UVA-straling meer schade kan ontstaan in de huid. Deze mogelijkheid wordt ondersteund door studies waarbij werd aangetoond dat UVB-geïnduceerde zonnebrand van de menselijke huid afnam in combinatie met UVA-straling. Ook werd aangetoond dat UVB-geïnduceerde thyminedimeren in aantal daalden wanneer de menselijke huid werd blootgesteld aan UVA en/of zichtbaar licht (Liardet S *et al.*, 2001).

Zonnecrèmes variëren enorm in samenstelling. Soms doen er zich nieuwe ontwikkelingen voor met betrekking op mogelijk UV-beschermers die als ingrediënten voor zonnecrèmes kunnen gebruikt worden. Zo werd er recent door Schwarz *et al.* (2002) ontdekt dat interleukine-12 (IL-12) de UVB-geïnduceerde apoptose van keratinocyten kan inhiberen. Zonnebrand wordt dus voorkomen. Toch lijkt het nog te vroeg om IL-12 te gebruiken in zonnecrèmes. De studies hieromtrent staan nog in hun kinderschoenen.

3. Bescherming tegen zonnebrand:

Zonnebrand resulteert in vasodilatatie (uitzetten van de bloedvaten) en een toegenomen bloedvolume in de dermis. De typische histologische veranderingen geassocieerd met zonnebrand zijn epidermale spongiosis (aanwezigheid van serum in de extracellulaire ruimte tussen de keratinocyten), toegenomen nucleaire diameter en nucleolaire grootte van keratinocyten, modificatie van Langerhanscellen, inductie van zonnebrandcellen (gekaracteriseerd door fragmentatie van het nucleair materiaal tot dense granulen), hyperkeratose (verdikken van de meest oppervlakkig gelegen, volledig gekeratiniseerde laag van de huid), acanthose (verdikking van de huid door een toename in aantal keratinocyten die boven de basale laag liggen) en migratie van inflammatoire cellen in de blootgestelde gebieden. Zonnebrand komt vaker voor tijdens de kindertijd en de adolescentie dan in de rest van het leven. Door Kaidbey (1990) werd er onderzocht of zonnecrème kan beschermen tegen zonnebrand. Zestien vrijwilligers met huidtype I-III werden blootgesteld aan een dosis UV-straling van 15 MED ('minimal erythema dose') op een plaats die beschermd werd door 2mg/cm² zonnecrème met SPF15 en SPF30. Een onbeschermd stuk huid werd blootgesteld aan een dosis van 1 MED en diende als controle. De zonnecrème met SPF30 beschermde beter tegen zonnebrand dan die met SPF15 (de decimale logaritmen van het aantal zonnebrand-cellen waren 1.1±0.041 in de controlezone, 0.69±0.41 in de SPF15-zone en 0.16±0.53 in de SPF30-zone).

Toch wordt zonnebrand nog vaak vastgesteld wanneer men zonnecrème gebruikt. De redenen hiervoor kunnen zijn:

- De zonnecrème wordt vaak pas aangebracht als de blootstelling reeds begonnen is of nadat de eerste symptomen van zonnebrand worden vastgesteld.
- Men vergeet vaak dat men meermaals moet smeren. Vooral herhalen na het zwemmen is belangrijk.

- Men vergeet lichaamsdelen zoals de oren, de nek, de voeten of de benen.
- Er wordt te weinig zonnecrème gebruikt. Internationaal hanteert men een ‘smeerdikte’ van 2 mg/cm² (Een lichaam met een opp. van 1.73 m², d.w.z. een man van ongeveer 1,80m met een gemiddeld gewicht, heeft 35 ml zonnecrème nodig). Er werd echter aangetoond dat consumenten maar ongeveer een gemiddelde bereiken van 0.5-1.3 mg/cm². De SPF zal dan aanzienlijk verminderen (Bech-Thomsen & Wulf, 1992).
- Een andere reden kan zijn dat acclimatisatie aan de zon wordt geïnhibeerd door het gebruik van zonnecrème. Als men dan een keer niet smeert is de huid nog zeer kwetsbaar en verbrandt ze gemakkelijker (IARC, 2001).

Tabel: De huidtypes

Huidtype	Kenmerken
Type I	Dit huidtype komt het meest voor onder Scandinaviërs en Ieren. Kenmerken zijn een lichte, zeer gevoelige huid die altijd snel verbrandt en bijna niet bruin wordt, blauwe ogen, blond of rood haar en vaak sproeten.
Type II	Dit huidtype komt voor bij blanke Nederlanders. De kenmerken zijn blond tot lichtbruin haar, lichte, gevoelige huid die snel verbrandt, maar na enige tijd wel enigzins bruin wordt.
Type III	Dit huidtype komt voor onder Zuid-Europeanen. De kenmerken zijn een getinte huid die zelden verbrandt en goed bruin wordt, bruin tot zwart haar en donkere ogen.
Type IV	Dit huidtype komt voor bij mensen met een gekleurde huid, bijvoorbeeld Indiërs, Chinezen en negers.

1. Kanker-preventieve effecten van zonnecrèmes:

UV-stralen afkomstig van de zon kunnen het DNA schaden. Deze straling kan zorgen voor het ontstaan van DNA-adducten. DNA-schade kan bij slecht herstel mutaties veroorzaken en deze mutaties kunnen de oorzaak zijn voor het ontstaan van kanker. Een aantal studies kwamen tot het besluit dat het gebruik van zonnecrème het aantal DNA-adducten vermindert (Freeman *et al.*, 1988; Young *et al.*, 2000). Ook werd er reeds aangetoond dat het gebruik van zonnecrème de accumulatie van p53-proteïne in epidermale keratinocyten vermindert (Pontén *et al.*, 1995; Krekels *et al.*, 1997; Berne *et al.*, 1998). Het p53-gen codeert voor dit proteïne in respons op DNA-schade. Mutaties van het p53 gen worden beschouwd als één van de biomerkers voor de ontwikkeling van squamosum-cel carcinomen. Een studie bij muizen toonde aan dat zonnecrème beschermt tegen p53-mutaties geïnduceerd door UV (Ananthaswamy, 1997). Bij mensen blijken UV-geïnduceerde DNA-schade en p53 mutaties betrokken te zijn bij de ontwikkeling van squamosum-cel carcinomen en basale-cel carcinomen (IARC, 2001). Bij muizen werd aangetoond dat tumors geïnduceerd door enorme hoeveelheden UVA geen G→T transversies (UVA-geïnduceerde mutaties) bevatten in het p53-gen. UVA speelt daarom waarschijnlijk maar een kleine rol in de initiatie van squamosum-cel carcinomen (van Kranen *et al.*, 1997).

Hoe zit het dus met de kanker-preventieve effecten van zonnecrèmes?

1.1 Cutane melanomen:

Wat is nu het effect van zonnecrème op het risico op cutane melanomen? Enkel een reeks ‘case-control’ studies konden worden teruggevonden. Ze werden allemaal uitgevoerd aan de hand van enquêtes of vraaggesprekken.

Een aantal ‘case-control’ studies toonden bij gebruikers van zonnecrème een significant lager risico aan voor melanomen dan bij niet-gebruikers. Twee hiervan waren relatief kleine, ziekenhuisstudies uitgevoerd in Spaanse populaties met een lage prevalentie van zon-gevoelige personen en een lage prevalentie van zonnecrèmegebruik (Rodenas *et al.*, 1996; Espinoza Arranz *et al.*, 1999). De derde werd uitgevoerd bij 25-59 jaar oude vrouwen in Californië (USA)(Holly *et al.*, 1995). Alledrie de studies hielden rekening met de gevoeligheid voor de zon.

Een aantal ‘case-control’ studies, in Australië, Europa en Noord-Amerika, toonden voor gebruikers van zonnecrème, in vergelijking met niet-gebruikers, een significant hoger risico voor melanomen aan (Klepp & Magnus, 1979; Graham *et al.*, 1985; Beitner *et al.*, 1990; Herzfeld *et al.*, 1993; Autier *et al.*, 1995; Westerdahl *et al.*, 1995; Wolf *et al.*, 1998; Westerdahl *et al.*, 2000). Vaak worden de bevindingen van deze studies verklaard door de compensatie-hypothese (Weinstock, 2001). Deze hypothese bevat drie essentiële veronderstellingen:

- De veronderstelling dat zonnecrèmes vooral beschermen tegen UVB.
- De veronderstelling dat gebruikers van zonnecrème een vals gevoel van veiligheid krijgen en hun blootstelling aan de zon verlengen. Drie studies onderzochten dit: één ervan toonde aan dat mensen die zich beschermen met SPF30 25% meer tijd in de zon doorbrachten dan mensen die zich beschermen met SPF10 (Autier *et al.*, 1999). Twee andere studies vonden geen bewijs voor compensatoire toename van blootstelling aan de zon bij zonnecrèmegebruikers (Gallagher *et al.*, 2000; Green *et al.*, 1999a).
- Bijgevolg wordt verondersteld dat gebruikers van zonnecrème een grotere blootstelling aan UVA ondervinden. Als het zo is dat melanomen ook veroorzaakt worden door UVA zou dit een verklaring kunnen zijn voor het groter aantal melanoomgevallen bij gebruikers van zonnecrème. Er werd bij een vis en bij de opossum reeds aangetoond dat melanomaprecursoren kunnen worden geïnduceerd door UVA (Wang *et al.*, 2001).

Ten slotte konden een aantal andere ‘case-control’ studies geen effect aantonen van het gebruik van zonnecrème op het risico op melanomen (Holman *et al.*, 1986; Osterlind *et al.*, 1988; Whiteman *et al.*, 1997; Elwood & Gallagher, 1999). Elwood & Gallagher (1999) toonden wel aan dat mensen die zonnecrème alleen gedurende de eerste uren van blootstelling gebruiken een verhoogd risico op melanomen vertonen.

1.2 Squamosum-cel carcinomen:

Green *et al.* (1999a) evalueerde het gebruik van zonnecrème als preventie voor squamosum-cel carcinomen van de huid (Nabour Skin Cancer Prevention Trial). Een reeks proefpersonen diende, gedurende 4-5 jaar, elke dag zonnecrème aan te brengen terwijl een andere reeks dat niet deed. Minder individuen van de zonnecrème-groep ontwikkelden nieuwe squamosum-cel carcinomen dan in de andere groep en het totaal aantal squamosum-cel carcinomen was ook lager in de eerste groep. Enkel deze laatste bevinding was statistisch relevant.

Green *et al.* (1999b) toonden ook aan dat, in hoger vermelde studie, de blootstelling aan de zon niet verschilde tussen mensen die zonnecrème dienden te gebruiken en mensen die dit niet dienden te doen. Daarenboven bleek de prevalentie van zonnebrand lager te zijn bij mensen die zonnecrème aanbrachten. Deze bevindingen suggereren dat de reductie van de incidentie van squamosum-cel carcinomen bij zonnecrème-gebruikende mensen waarschijnlijk toe te schrijven is aan de zonnecrème en niet aan de verschillen in zon-gerelateerd gedrag.

Grodstein *et al.* (1995) onderzochten de factoren betrokken bij squamosum-cel carcinomen bij een cohorte verpleegsters waarvan bij een aantal een histologisch bevestigde diagnose van deze carcinomen werd gesteld. Ze besloten dat het gebruik van zonnecrème gedurende een periode van 2 jaar door vrouwen die 8 uur of meer per week in de zon doorbrengen, geen beschermend effect biedt tegen squamosum cel-carcinomen.

Twee ‘case control’ studies behandelden het effect van het gebruik van zonnecrème op het risico op squamosum-cel carcinomen. De eerste studie toonde geen afgenomen risico aan (bij drie verschillende leeftijdsgroepen) bij mensen die zonnecrème gebruiken (English *et al.*, 1998). De tweede studie toonde een lager risico aan bij personen die zonnecrème gebruiken maar bij deze laatste studie werd er geen onderscheid gemaakt tussen basale-cel- en squamosum-cel carcinomen (Suarez-Varela *et al.*, 1996).

1.3 Basale-cel carcinomen:

De studie van Green *et al.* (1999a), die hierboven werd beschreven, evalueert ook de rol van zonnecrème in de preventie van basale-cel carcinomen. Geen beschermend effect werd gevonden bij personen die dagelijks zonnecrème gebruiken.

Hunter *et al.* (1990) toonden bij verpleegsters, die minstens gedurende 8 uur per week blootgesteld zijn aan de zon, een klein maar niet significant toegenomen risico op basale-cel carcinomen bij diegene die zonnecrème gebruiken.

Kricker *et al.* (1995) besloten dat er weinig bewijs is voor de stelling dat het gebruik van zonnecrème beschermt tegen basale-cel carcinomen.

1.4 Precursorische letsels:

Melanocytische naevi:

Naevi (moedervlekken of schoonheidsvlekken) kunnen precursoren zijn voor huidmelanomen (Skender-Kalnenas *et al.*, 1995). Tellingen van deze naevi zijn de sterkste individuele predictoren van het risico op cutane melanomen (Grob *et al.*, 1990) en er blijkt een positieve relatie te zijn tussen blootstelling aan zonlicht en de naevus-densiteit (Pope *et al.*, 1992; Kelly *et al.*, 1994). Daarom is het interessant om te onderzoeken of het gebruik van zonnecrème het risico op het krijgen van melanocytische naevi kan veranderen. Bij de geboorte hebben kinderen nog geen naevi en tegen de adolescentie wordt de hoogste naevus-densiteit bereikt. Daarom werden de volgende studies toegepast op kinderen.

Gallagher *et al.* (2000) onderzochten of zonnecrèmes al dan niet de ontwikkeling van naevi in kinderen kan onderdrukken. Ze kwamen tot het besluit dat zonnecrème een beschermend effect heeft op de vorming van naevi. Bovendien bleek zonnecrème effectiever in het voorkomen van naevi bij kinderen met sproeten dan in diegene zonder sproeten.

Een ander onderzoek (Luther *et al.*, 1996) kwam tot de conclusie dat regelmatig gebruik van zonnecrème gassocieerd is met een toegenomen risico voor het ontwikkelen van nieuwe naevi. De auteurs vermelden wel dat kinderen die zonnecrème gebruikten een grotere blootstelling aan de zon hadden ondergaan. Autier *et al.* (1998) kwamen tot hetzelfde besluit. Ze schreven dit ook toe aan het feit dat kinderen die zonnecrème gebruikten meer tijd in de zon konden doorbrengen.

Actinische keratosen:

Actinische keratosen zijn een risicofactor voor basale-cel carcinomen en het zijn precursorletsels voor squamosum-cel carcinomen (Marks *et al.*, 1988). Ze zijn gerelateerd met blootstelling aan de zon en ze komen, zoals basale-cel en squamosum-cel carcinomen, meer voor bij individuen met een lichte en zongevoelige huid, licht haar en veel sproeten (Vitasa *et al.*, 1990).

Twee studies toonden een significant beschermend effect aan van het gebruik van zonnecrème op het ontwikkelen van actinische keratosen (Naylor *et al.*, 1995; Thompson *et al.*, 1993).

1.5 Minpunten van de studies inzake de kanker-preventieve effecten van zonnecrèmes:

Bij deze studies werd er echter vaak te weinig rekening gehouden met de volgende factoren (IARC, 2001):

- De karakteristieken van een zonnecrème en het gebruik ervan werden zelden adequaat bepaald. Wanneer wordt de crème aangebracht? Welke hoeveelheden worden gebruikt? Welk type zonnecrème wordt beschouwd (met welke SPF)? Met welke frequentie wordt de crème aangebracht? Kortom, de mate waarin zonnecrème op de juiste wijze wordt gebruikt, is vaak onduidelijk.
- Er bestaan een aantal confounding factoren. Zonnecrèmes worden vooral gebruikt door mensen wiens huid gevoelig is voor de zon, door mensen die hun huid intentioneel aan de zon blootstellen en die zich niet op een andere manier beschermen. Deze mensen vertonen dus ook het hoogste risico op het ontwikkelen van huidkanker. Men moet dus rekening houden met deze elementen en dit kan door het bepalen van de zongevoeligheid en de levenslange blootstelling en door het indachtig houden van andere beschermingsmaatregelen tegen de zon. Een andere confounding factor is een geschiedenis van huidkanker of een goedaardig zon-gerelateerd huidletsel, dat een verhoogd risico op huidkanker indiceert.

1.6 Proefdieren:

Alle gevonden studies betreffende het effect van zonnecrème op de incidentie van kanker gaven een beschermend effect aan (Forbes *et al.*, 1989; Young *et al.*, 1990; Reeve *et al.*, 1990; Fourtanier, 1996; Domanski *et al.*, 1999, Anantha-Swamy *et al.*, 1999).

2. Andere preventieve effecten van zonnecrème:

2.1 Veroudering van de huid:

Excessieve blootstelling aan UV-straling leidt tot premature veroudering van de huid. De cumulatieve blootstelling aan de zon verzwakt de elasticiteit van de huid en veroorzaakt rimpels en huidverkleuring (IARC, 2001).

Boyd *et al.* (1995) toonden aan dat solaire elastosis deels hersteld werd bij mensen die gedurende 2 jaar, dagelijks een zonnecrème met SPF 2-9 gebruikten. Bij mensen die een placebo kregen toegediend werd er geen herstel waargenomen.

Een andere studie toonde aan dat zonnecrème de acute veranderingen van de huid geassocieerd met blootstelling aan UV-straling, zoals depositie van lysozyme en α_1 -antitrypsine op dermale collageenvezels, kan verminderen (Seité *et al.*, 2000b).

Door Bergfeld *et al.* (1997) wordt er aangeraden om zich te beschermen tegen fotoschade op lange-termijn door het gebruik van zonnecrèmes die bescherming bieden tegen een breed spectrum straling.

2.2 Preventie van UV-geïnduceerde stimulatie van huidziekten:

Idiopathische fotodermatoses ontwikkelen alleen bij blootstelling aan licht. Mensen die lijden aan ernstige idiopathische fotodermatoses moeten zich absoluut beschermen tegen de zon. Het gebruik van zonnecrème speelt hierbij maar een kleine rol. Het zich bedekken met kleding is veel belangrijker (IARC, 2001).

Patiënten met lupus erythematosus dienen zich ook zorgvuldig te beschermen tegen UVA en UVB en deze stralingen kunnen de ziekte immers versterken. Deze ziekte gaat gepaard met een afgenomen proliferatie van T-cellen in de autologe gemengde leukocytenteactie. Deze deficiëntie kan te wijten zijn aan de geïnhibeerde suppressor-T-cel-functie waargenomen bij deze ziekte. Bijgevolg kunnen in lupus erythematosus-patiënten, ongeremde autoreactieve T en B cel reacties op UV-geïnduceerde antigenen leiden tot ontsteking van de huid en/of productie van autoantilichamen. Door Drake *et al.* (1996) wordt het gebruik van zonnecrèmes met een SPF van minstens 15 aangeraden. Vila *et al.* (1999) toonden aan dat het regelmatig gebruik van zonnecrèmes de morbiditeit van deze ziekte kan reduceren.

Patiënten met xeroderma pigmentosum, Bloom syndroom, Cockayne syndroom, Rothmund-Thomson syndroom of Smith-Lemli-Optiz syndroom kunnen een overdreven zonnebrand of andere symptomen van fotosensitiviteit ontwikkelen. Deze patiënten moeten UV-straling vermijden door het dragen van kleding, het opzetten van een zonnebril en het gebruik van een zonnecrème die beschermt tegen een breed spectrum straling (Schaefer *et al.*, 2000).

2.3 Effect op de immunosuppressie door UV-straling:

UV induceert lokale immunosuppressie (IARC, 2001). UV zorgt voor de vernietiging van Langerhanscellen en epidermale dendritische ‘antigen-presenting’-cellen die een antigen kunnen opnemen en transporteren naar een lokale lymfeklier waar ze specifieke T-lymfocyten kunnen activeren. UV verstoort ook de productie van cytokines door verschillende cellen in de huid. Er werd door verschillende studies geconcludeerd dat zonnecrème een bepaalde graad van bescherming biedt tegen de immunosuppressie door de zon. Wel is de mate van bescherming tegen immunosuppressie lager dan deze tegen zonnebrand (SPF) (IARC, 2001).

Nghiem *et al.* (2001) toonde aan dat UVA-straling verantwoordelijk is voor de immunosuppressie. UVA was even effectief in het onderdrukken van een immunorespons als UVA+UVB. Een zonnecrème opsmeren met enkel een UVB-absorbeerder biedt dus geen bescherming tegen immunosuppressie door de zon. De data suggereren ook dat zonlicht het protectieve effect van een vaccinatie kunnen teniet doen. Zonnecrème dient dus ook UVA-absorbeers te bevatten.

3. Toxische effecten van zonnecrème:

3.1 ‘Contact sensitivity’:

Er zijn verschillende gevallen bekend van allergische reacties tegen en fotoreactiviteit tengevolge van zonnecrème.

Sommige endogene of exogene chemicaliën kunnen licht absorberen, waarbij ze energie of elektronen transfereren, en zo DNA-schade veroorzaken. Deze fotochemische mutagenese is belangrijk met het oog op zonnecrème-ingrediënten. De actieve bestanddelen van zonnecrème zijn efficiënte UV-absorbeers. Bijgevolg reduceren ze de genotoxiciteit van UV en kunnen ze beschouwd worden als antimutagenen. Het is echter mogelijk dat één of ander bestanddeel wordt gefotodegradeerd tot een DNA-schadend agens (Gocke, 2001).

Cook & Freeman (2001) beweren dat bestanddelen van zonnecrème de meest voorkomende oorzaken zijn van fotoallergische contact dermatitis. Vermits zonnecrèmes complexer en complexer worden, door multiële actieve ingrediënten, geuren en andere bestanddelen, zal dit probleem in de toekomst toenemen. Het contact- of fotoallergeen in zonnecrème dat vandaag de dag het meest wordt beschouwd is benzophenone-3 gevolgd door dibenzoylmethanen (IARC, 2001). Vroeger waren PABA en zijn esters een belangrijk fotoallergeen bestanddeel van zonnecrème, maar worden nu om die reden minder gebruikt. In

een Australische studie ontwikkelden 114 van de 603 geteste individuen, een reactie op een veel getruikte zonnecrème, zonder echter allergisch te zijn aan één van de actieve ingrediënten (Foley *et al.*, 1993).

3.2 Inhibitie van de accommodatie van de huid aan UV-straling:

UVB is de voornaamste stimulus voor het adapteren van de huid aan zonlicht. Vermits zonnecrèmes vooral UVB absorberen, adapteert een huid die behandeld werd met zonnecrème minder snel aan de zon. Daarenboven kan het gebruik van zonnecrème een vals gevoel van bescherming geven waardoor men langer in de zon vertoeft. Hierdoor wordt men blootgesteld aan grotere dosissen UVA die mede aanleiding kunnen geven tot verschillende morfologische, moleculaire en biochemische gebeurtenissen die kunnen bijdragen tot de vorming van schade aan de huid (Lavker *et al.*, 1995, Lavker & Kaidbey, 1997).

3.3 Suppressie van vitamine D-productie:

Studies bewezen dat zonnecrème de vitamine D-productie vermindert maar de concentratie van vitamine D bleek steeds binnen de normale grenzen te liggen (Sollitto *et al.*, 1997; Marks *et al.*, 1995). Een tekort aan vitamine D kan leiden tot een calciumtekort en uiteindelijk tot osteoporose. Er werd door Farrerons *et al.* (2001) aangetoond dat zonnecrème met SPF15 het risico op osteoporose niet doet stijgen.

3.4 Hormonale activatie:

Recent toonden (Nakagawa Y & Suzuki T, 2002) een hormoonverstoring effect aan van zonnecrèmebestanddelen. Ze bestudeerden het metabolisme en de cytotoxiciteit van 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone (HMB) in geïsoleerde rathepatocyten en de xeno-oetogene activiteit van HMB en zijn metaboliëten in menselijke borstkankercellen en ze voerden een oestrogenreceptor-competitieve binding assay (estrogen competitive binding assay) uit. De incubatie van hepatocyten met HMB veroorzaakte een concentratie- en tijdsafhankelijke afname in levensvatbaarheid van de cel en een verlies van intracellulair ATP. HMB werd in de hepatocyt-oplossing enzymatisch geconverteerd tot 2,4-dihydroxybenzophenone (DHB) en een gehydroxyleerde intermediair dihydroxy-4-methoxybenzophenone (DHMB). DHB heeft een competitief effect op de binding van 17β -oestradiol op de menselijke oestrogenreceptor α . Ook veroorzaakte DHB bij concentraties van 10^{-8} tot 10^{-6} M een concentratie-afhankelijke proliferatie van borstkankercellen. DHMB en THB veroorzaakten bij concentratie van 10^{-7} en 10^{-6} ook een kleine proliferatie. Aan de hand van deze resultaten werd het oestrogeen potentieel bepaald: DHB>THB>DHMB.

Schlumpf *et al.* (2001) onderzocht het effect van zes zonnecrèmebestanddelen op MCF-7 borstkankercellen. Vijf ervan (benzophenone-3 (Bp-3), homosalate (HMS), 4-methylbenzylidene camphor (4-MBC), octyl-methoxycinnamate (OMC), and octyl-dimethyl-PABA (OD-PABA)) deden celproliferatie toenemen. Het zesde product (butyl-methoxydibenzoylmethane (B-MDM)) bleef inactief. Verder bewijs voor de oestrogeniciteit van deze stoffen was de inductie van het Ps2-proteïne (een oestrogeengereguleerd proteïne in borstkankercellen) in de MCF-7 cellen en het blokkeren van het proliferatieve effect van 4-MBC door de oestrogeen-antagonist ICI182,780. Bovendien toonde men een dosisafhankelijke toename van het gewicht van de uterus aan bij ratten die 4-MBC, OMC of Bp-3, gedurende vier dagen, met het voedsel kregen toegediend. Dermale applicatie van 4-MBC bij haarloze ratten veroorzaakte ook een toename van het uteriene gewicht. De resultaten geven aan dat zonnecrème-bestanddelen moeten worden getest op endocriene activiteit, met het oog op mogelijke lange-termijn effecten.

4. **Besluit:**

Het enige dat met redelijke zekerheid kan worden gezegd over het gebruik van zonnecrème is dat het ons beschermt tegen zonnebrand. Voor de rest voorkomt zonnecrème waarschijnlijk squamosum-cel carcinomen van de huid maar er kan geen conclusie getrokken worden over de preventie van basale-cel carcinomen en huidmelanomen door zonnecrème. Het gebruik van zonnecrème heeft het potentieel om bescherming te bieden tegen melanomen. Dit potentieel kan echter een risicofactor worden wanneer deze producten gebruikt worden gedurende intentionele blootstelling aan de zon (zonnebaden)(Autier, 2001).

Wat is nu aan te raden voor mensen die leven in een klimaat zoals dat van België, waar de zon zich vaker achter de wolken verstopt dan dat ze schijnt? Diffey *et al.* (2002) evalueerden voor inwoners van het UK het voordeel van het gebruik van zonnecrème gedurende verschillende periodes van het jaar. Ze kwamen tot het besluit dat het gebruik van zonnecrème het hele jaar door maar een zeer klein additioneel voordeel biedt in het beperken van de jaarlijkse UV-blootstelling, op het gebruik gedurende de zes zomermaanden (april-september). Als we de mogelijke negatieve effecten van zonnecrème indachtig houden kan er besloten worden dat het gebruik van zonnecrème gedurende de zes zomermaanden voldoende is. Het heeft dus geen nut om zich te gaan insmeren met allerlei schoonheidsproducten met UV-beschermers gedurende de wintermaanden, iets wat ons vaak wordt aangeraden door de cosmetica-industrie.

Tot slot een aantal tips:

- Zonnecrème mag niet de eerste keus zijn als preventiemiddel tegen huidkanker en het mag niet als enige middel gebruikt worden tegen de zon. Bescherming tegen UV-straling bekomt men in de eerste plaats door de huid te bedekken met kledij. De toegenomen ongerustheid betreffende de blootstelling aan de zon heeft ondertussen geleid tot het bepalen van de UV beschermingsfactor (UPF) van textiel(Diffey BL, 2001). Nationale stralingslaboratoria in Australië en het Verenigd Koninkrijk hebben de UPFs van verschillende duizende zomerkleren bepaald. Bijna 90% heeft UPF>10en voorziet dus in een bescherming die equivalent is aan die van een zonnecrème met SPF 30 of hoger. 80% heeft een UPF>15 en geeft volledige bescherming tegen de zon.
- Men dient zonnecrème niet te gebruiken met het oog op het verlengen van de blootstelling aan zon. Men moet dus niet denken dat het veilig is om de hele dag in de zon te liggen als men een zonnecrème gebruikt.
- Dagelijks gebruik van een zonnecrème met een hoge SPF (>15) is aangeraden voor mensen die wonen in een gebied met een hoge UV-intensiteit en die buiten werken of er toch vaak vertoeven.
- Adequate bescherming tegen de zon is het belangrijkste gedurende de kindertijd. Johnson *et al.* (2001) evalueerden het gebruik van zonnecrèmes door ouders bij hun kinderen. Ze kwamen tot de conclusie dat het gebruik van zonnecrème niet frequent genoeg gebeurt en dat er te weinig andere manieren van bescherming worden toegepast. Bovendien geloven nog te veel ouders dat een kind gezonder is als het een kleur heeft en laten ze het kind langer in de zon spelen met een zonnecrème opgesmeerd.

5. Bibliografie:

Ananthaswamy HN, Loughlin SM, Cox P, Evans RL, Ullrich SE, Kripke ML, 1997.
Sunlight and skin cancer: Inhibition of p53 mutations in UV-irradiated mouse skin by sunscreens.
Nature Med, 3:510-514.

Ananthaswamy HN, Ullrich SE, Mascotto RE, Fourtanier A, Loughlin SM, Khaskina P, Bucana CD, Kripke ML, 1999.
Inhibition of solar simulator-induced p53 mutations and protection against skin cancer development in mice by sunscreens.
J Invest Dermatol, 112:763-768.

Armstrong BK, Kricger A, 1993.
How much melanoma is caused by sun exposure?
Melanoma Res., 3:395-401.

Autier P, Doré JF, Schiffers E, Cesarini JP, Bollaerts A, Koelmel K, Gefeller O, Liabeuf A, Lejeune F, Lienard D, Joarlette M, Chemaly P, Kleeberg UR, 1995.
Melanoma and use of sunscreens: an EORTC case-control study in Germany, Belgium and France.
Int J Cancer, 61:749-755.

Autier P, Doré JF, Cattaruzza MS, Renard F, Luther H, Gentiloni-Silverj F, Zantedeschi E, Mezzetti M, Monjaoud I, Andry M, Osborn J, Grivegnée AR, 1998.
Sunscreen use, wearing clothes, and number of nevi in 6- to 7-year-old European children.
J Natl Cancer Inst, 90:1873-1880.

Autier P, Doré JF, Négrier S, et al., 1999.
Sunscreen use and duration of sun exposure: a double-blind, randomized trial.
J Natl Cancer Inst, 91:1304-1309.

Autier P, 2001.
Response to MA Weinstock: 'Sunscreen use can reduce the risk of melanoma'.
Photodermatol Photoimmunol Photomed, 17:234-241.

Bech-Thomsen N, Wulf HC, 1992.
Sunbathers' application of sunscreen is probably inadequate to obtain the sun protection factor assigned to the preparation.
Photoderm Photoimmunol Photomed, 9:242-4.

Beitner H, Norell SE, Ringborg U, Wennersten G, Mattson B, 1990.
Malignant melanoma: Aetiological importance of individual pigmentation and sun exposure.
Br J Dermatol, 122:43-51.

Bergfeld WF, Farris PK, Wyatt SW, Reilley B, Bewerse BA, Koh HK, 1997.
Executive summary of the National Partners in Prevention Skin Care Conference.
Am Acad Dermatol Centers Dis Control Prev, 36:798-801.

Berne B, Pontén J, Pontén F, 1998.
Decrease p53 expression in chronically sun-exposed human skin after topical photoprotection.
Photoderm Photoimmunol Photomed, 14:148-153.

Boyd AS, naylor M, Cameron GS, Pearse AD, Gaskell SA, Neldner KH, 1995.
The effects of chronic sunscreen use on the histologic changes of dermatoheliosis.
J Am Acad Dermatol, 33:941-946.

Cook N, Freeman S, 2001.
Report of 19 cases of photoallergic contact dermatitis to sunscreens seen at the Skin and Cancer Foundation.
Austr J Dermatol, 42:257-259.

Diffey BL, 2001.
Sun protection with clothing.
Br J Dermatol, 144(3):449.

Diffey BL, 2002.
Is daily use of sunscreens of benefit in the UK?
Br J Dermatol, 146:659-662.

Domanski D, Bosnic M, Reeve VE, 1999.
Does sunscreen protection from immunosuppression by solar UV radiation predict protection from photocarcinogenesis?
Redox Rep, 4:309-310.

Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Goltz RW, Graham GF, Hordinsky MK, Lewis CW, Pariser DM, Skouge JW, Webster SB, Whitaker DC, Butler B, Lowery BJ, Sontheimer RD, Callen JP, Camisa C, Provost TT, Tuffanelli DL, 1996.
Guidelines of care for cutaneous lupus erythematosus.
J Am Acad Sci USA, 92:2350-2354.

Elwood M, Gallagher RP, 1999.
More about: sunscreen use, wearing clothes, and number of nevi in 6- to 7-year-old European children.
J Natl Cancer Inst, 91:1164-1166.

English DR, Armstrong BK, Kricger A, Winter mG, Heenan PJ, Randell PL, 1998.
Case-control study of sun exposure and squamous cell carcinoma of the skin.
Int J Cancer, 77:347-353.

Espinosa-Arranz J, Sanchez-Hernandez JJ, Bravo Fernandez P, Gonzalez-Baron M, Zamora Aunon P, Espinosa Arranz E, Jalon-Lopez JI, Ordonez Gallego A, 1999.
Cutaneous malignant melanoma and sun exposure in Spain.
Melanoma Res, 9:199-205.

Farrerons J, Barnadas M, Lopez-Navidad A, Renau A, Rodriguez J, Yoldi B, Alomar A, 2001.
Sunscreen and risk of osteoporosis in the elderly: a two-year follow-up.
Dermatology, 202(1):27-30.

Foley P, Nixon R, Marks R, Frowen K, Thompson S, 1993.
The fequency of reactions to sunscreens: Results of a longitudinal population-based study on the regular use of sunscreens in Australia.
Br J Dermatol: 128:512-518.

Forbes PD, Davies RE, Sambuco CP, Urbach F, 1989.
Inhibition of ultraviolet radiation-induced skin tumors in hairless mice by topical application of the sunscreen 2-ethylhexyl-p-methoxycinnamate.
J Toxicol Cut Ocular Toxicol, 8:209-226.

Fourtanier A, 1996.
Mexoryl® SX protects against solar-simulated UVR-induced photocarcinogenesis in mice.
Photochem Photobiol, 64:688-693.

Freeman SE, Ley RD, Ley KD, 1988.
Sunscreen protection against UV-induced pyrimidine dimers in DNA of human skin in situ.
Photodermatology, 5:243-247.

Gallagher RP, Rivers JK, Lee TK, Bajdik CD, McLean DI, Coldman AJ, 2000.
Broead spectrum sunscreen use and the development of new nevi in white children: a randomized controlled trial.
JAMA, 283:2955-2960.

Gocke E, 2001.
Photochemical mutagenesis: examples and toxicological relevance.
J Environ Pathol Toxicol Oncol, 20(4):285-92.

Graham S, Marshall J, Haughey B, Stoll H, Zielezny M, Brasure J, West D, 1985.
An inquiry into the epidemiology of melanoma.

Am J Epidemiol, 122:606-619.

Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, Marks GC, Gaffney P, Battistutta D, Frost C, Lang C, Russell A, 1999a.

Daily sunscreen application and beta-carotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial.

Lancet, 354:723-729.

Green A, Williams G, Neale R, Battistutta D, 1999b.

Betacarotene and sunscreen use (Author's reply).

Lancet, 354:2163-2164.

Grob JJ, Gouvernet J, Aymar D, Motaque A, Romano MH, Collet AM, Noé MC, Diconstanzo MP, Bonerandi JJ, 1990.

Count of benign melanocytic nevi as a major indicator of risk for nonfamilial nodular and superficial spreading melanoma.

Cancer, 66:387-395.

Grodstein F, Speizer FE, Hunter DJ, 1995.

A prospective study of incident squamous cell carcinoma of the skin in the nurses' health study.

J Natl Cancer Inst, 87:1061-1066.

Herzfeld PM, Fitzgerald EF, Hwang SA, Stark A, 1993.

A case-control study of malignant melanoma of the trunk among white males in upstate New York.

Cancer Detect Prev, 17:601-608.

Holly EA, Aston DA, Cress RD, Ahn DK, Kristiansen JJ, 1995.

Cutaneous melanoma in women. I. Exposure to sunlight, ability to tan, and other risk factors related to ultraviolet light.

Am J Epidemiol, 141:923-933.

Holman CDJ, Armstrong BK, Heenan PJ, 1986.

Relationship of cutaneous malignant melanoma to individual sunligh exposure habits.

J Natl Cancer Inst, 76:403-414.

Hunter DJ, Colditz GA, Strampfer MJ, Rosner B, Willett WC, Speizer FE, 1990.

Risk factors for basal cell carcinoma in a prospective cohort of women.

Ann Epidemiol, 1:13-23.

IARC, 2001.

Sunscreens.

IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 5.

Johnson K, Davy L, Boyett T, Weathers L, Roetzheim RG, 2001.

Sun protection practices for children.

Arch Pediatr Adolesc Med, 155:891-896.

Kaidbey KH, 1990.

The photoprotective potential of the new superpotent sunscreens.

J Am Acaqd Dermatol, 22:449-452.

Kelly JW, Rivers JK, MacLennan R, Harrison S, Lewis AE, Tate BJ, 1994.

Sunlight: a major factor associated with the development of melanocytic nevi in Australian schoolchildren.
J Am Acad Dermatol, 30:40-48.

Klepp O, Magnus K, 1979.
Some environmental and bodily characteristics of melanoma patients. A case-control study.
Int J Cancer, 23:482-486.

Krekels G, Voorter C, Kuik F, Verhaegh M, Ramaekers F, Neumann M, 1997.
DNA-protection by sunscreens: using p53-immunostaining.
Eur J Dermatol, 7:259-262.

Krekels FAM, Lenders MH, Hoekzema R, Neumann HAM, Ramaekers FCS, 2000.
Dissociation between SPF and p53 protection by sunscreens.
PhD Thesis, University of Maastricht.

Kricker A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ, 1995.
Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? A case-control study in Western Australia.
Int J Cancer, 60:489-494.

Lavker R, Kaidbey K, 1997.
Natural UVB radiation received by people with outdoor, indoor and mixed occupations and UVB treatment of psoriasis.
Clin Exp Dermatol, 8:279-285.

Lavker RM, Veres DA, Irwin CJ, Kaidbey KH, 1995.
Quantitative assessment of cumulative damage from repetitive exposures to suberythemogenic doses of UVA in human skin.
Photochem Photobiol, 62:348-352.

Liardet S, Scaletta C, Panizzon R, Hohlfeld P, Laurent-Applegate L, 2001
Protection against pyrimidine dimers, p53, and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine expression in ultraviolet-irradiated human skin by sunscreens: difference between UVB + UVA and UVB alone sunscreens.
J Invest Dermatol, 117(6):1437-41.

Luther H, Altmeyer P, Garbe C, Ellwanger U, Jahn S, Hoffmann K, Segerling M, 1996.
Increase of melanocytic nevus counts in children during 5 years of follow-up and analysis of associated factors.
Arch Dermatol, 132:1473-1478.

Marks R, Rennie G, Selwood TS, 1988.
Malignant transformation of solar deratoses to squamous cell carcinoma.
Lancet, i: 795-797.

Marks R, Foley PA, Jolley D, Knight KR, Harrison J, Thompson SC, 1995.
The effect of regular sunscreen use on vitamin D levels in an Australian population. Results of a randomized controlled trial.
Arch Dermatol, 131:415-521.

Nakagawa Y, Suzuki T, 2002.

Metabolism of 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone in isolated rat hepatocytes and xenoestrogenic effects of its metabolites on MCF-7 human breast cancer cells. *Chem Biol Interact*, 139(2):115-28.

Naylor MF, Boyd A, Smith DW, Cameron GS, Hubbard D, Neldner KH, 1995.
High sun protection factor sunscreens in the suppression of actinic neoplasia.
Arch Dermatol, 131:170-175.

Nghiem DX, Kazimi N, Clydesdale G, Ananthaswamy HN, Kripke ML, Ullrich SE, 2001.
Ultraviolet a radiation suppresses an established immune response: implications for sunscreen design.
J Invest Dermatol, 117(5):1193-9.

Osterlind A, Tucker MA, Stone BJ, Jensen OM, 1988.
The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. II. Importance of UV-light exposure.
Int J Cancer, 42:319-324.

Pontén F, Berne B, Ren ZP, Mister M, Pontén J, 1995.
Ultraviolet light induces expression of p53 and p21 in human skin: effect of sunscreen and constitutive p21 expression in skin appendages.
J Invest Dermatol, 105:402-406.

Pope DJ, Sorahan T, Marsden JR, Ball PM, Grimley RP, Peck IM, 1992.
Benign pigmented nevi in children.
Arch Dermatol, 128:1201-1206.

Reeve VE, Bosnic M, Boehm-Wilcox C, 1990.
Effect of ultraviolet (UV) radiation and UVB-absorbing sunscreen ingredients on 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-initiated skin tumorigenesis in hairless mice.
Photodermatol Photoimmunol Photomed, 7:222-227.

Rodenas JM, Delgado-Rodriguez M, Herranz, M, Tercedor J, Serrano S, 1996.
Sun exposure, pigmentary traits, and risk of cutaneous malignant melanoma: a case-control study in a Mediterranean population.
Cancer Causes Control, 7:275-283.

Schaefer H, Moyal D, Fourtarnier A, 1998.
Recent advances in sun protection.
Semin Cut Med Surg, 17(4):266-275.

Schaefer H, Moyal D, Fourtanier A, 2000.
State of the art sunscreens for prevention of photodermatoses.
J Dermatol Sci, 23(suppl 1):S62-S74.

Schlumpf M, Cotton B, Conscience M, Haller V, Steinmann B, Lichtensteiger W, 2001.
In vitro and in vivo estrogenicity of UV screens.
Environ Health Perspect, 109(3):239-44.

Schwarz A, Stander S, Berneburg M, Bohm M, Kulms D, van Steeg H, Grosse-Heitmeyer K, Krutmann J, Schwarz T, 2002.

Interleukin-12 suppresses ultraviolet radiation-induced apoptosis by inducing DNA repair. *Nat Cell Biol*, 4(1):26-31.

Séite S, Moyal D, Verdier MP, Hourseau C, Fourtanier A, 2000a.

Accumulated p53 protein and UVA protection levels of sunscreens. *Photodermatol Photimmunol Mphotomed*, 16:3-9.

Seité S, Colige A, Piquemal-Vivenot P, Montastier C, Fourtanier A, Lapière C, Nusgens B, 2000b.

A full-UV spectrum absorbing daily use cream protects human skin against biological changes occurring in photoaging.

Photodermatol Photoimmunol Photomed, 16(4):147-55.

Skender-Kalnenas TM, English DR, Heenan PJ, 1995.

Benign melanocytic lesion: Risk markers or precursors of cutaneous melanoma? *J Am Acad Dermatol*, 33:1000-1007.

Sollitto RB, Kraemer KG, DiGiovanna JJ, 1997.

Normal vitamin D levels can be maintained despite rigorous photoprotection: Six years' experience with xeroderma pigmentosum.

J Am Acad Dermatol, 37:942-947.

Suarez-Varela MM, Gonzalez AL, Caraco EF, 1996.

Non-melanoma skin cancer: a case-control study on risk factors and protective measures. *J Environ pathol Toxicol Oncol*, 15:255-261.

Thompson SC, Jolley D, Marks R, 1993.

Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use.

New Engl J Med, 329:1147-1151.

Ulrich SE, Kim TH, Ananthaswamy HN, Kripke ML, 1999.

Sunscreen effects on UV-induced immune suppression.

J Invest Dermatol, 4:65-69.

Van Kranen HJ, De Laat A, Van De Ven J, Wester PW, De Vries A, Berg RJ, Van Kreijl CF, De Gruijl FR, 1997.

Lox incidence of p53 mutations in UVA (365-nm)-induced skin tumors in hairless mice.

Cancer Res, 57:1238-1240.

Vila LM, Mayor AM, Valentin AH, Rodriguez SI, Reyes ML, Acosta E, Vila S, 1999.

Association of sunlight exposure and photoprotection measures with clinical outcome in systemic lupus erythematosus.

P R Health Sci J, 18:89-94.

Vitasa BC, Taylor HR, Strickland PT, Rosenthal FS, West S, Abbey H, Ng SK, Munoz B, Emmett EA, 1990.

Association of nonmelanoma skin cancer and actinic keratosis with cumulative solar ultraviolet exposure in Maryland watermen.

Cancer, 65:2811-2817.

Wang SQ, Setlow R, Berwick M, Polsky D, Marghoob AA, Kopf AW, Bart RS, 2001.

Ultraviolet A and melanoma: a review.
J Am Acad Dermatol, 44(5):837-46.

Weinstock MA, 2001.
Sunscreen use can reduce melanoma risk.
Photodermatol Photoimmunol Photomed, 17:234-241.

Westerdahl J, Olsson H, Masbäck A, Ingvar C, Jonsson J, 1995.
Is the use of sunscreens a risk factor for malignant melanoma?
Melanoma Res, 5:59-65.

Westerdahl J, Ingvar C, Masbäck A, Olsson H, 2000.
Sunscreen use and malignant melanoma.
Int J Cancer, 87:145-150.

Whiteman DC, Valery P, McWhirter W, Green AC, 1997.
Risk factors for childhood melanoma in Queensland, Australia.
Int J Cancer, 70:26-31.

Wolf P, Quehenberger F, Mülleger 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 Res, 8:370-378.

Young AR, Walker SL, Kinley JS, Plastow SR, Averbeck D, Morliere P, Dubertret L, 1990.
Photo-tumorigenesis studies of 5-methoxypsoralen in bergamot oil: evaluation and modification of risk of human use in an albino mouse skin model/
J Photochem Photobiol B, 7:231-250.

Young AR, Sheehan JM, Chadwick CA, Potten CS, 2000.
Protection by UVA and UVB sunscreens against in situ dipyrimidine photolesions in human epidermis is comparable to protection against sunburn.
J Invest Dermatol, 115:37-41.