



Belangrijke nieuwe parfumallergenen

Deel 1: linalool

A.C. de Groot | *Fotografie: Dreamstime.com*

Parfumallergie komt vaak voor, zowel in de algemene populatie als bij patiënten bij wie de dermatoloog plakproeven verricht vanwege verdenking op contacteczeem. Volgens schattingen is 3,5-4,5% van de volwassen bevolking allergisch voor een of meer parfumgrondstoffen. [1,2] Dat houdt overigens niet in dat al deze mensen ook last hebben van parfum, in die zin dat ze allergisch contacteczeem hebben of hebben gehad.

In de afgelopen tien jaar is veel gepubliceerd over contactallergie voor linalool en limoneen, twee parfumgrondstoffen die op grote schaal gebruikt worden in cosmetica en huishoudelijke producten. Tot voor kort werd aangenomen dat allergie voor deze stoffen zeldzaam is. Sinds men echter is gaan testen met hun hydroperoxiden is duidelijk geworden dat beide momenteel tot de meest frequente parfumallergenen behoren.

In dit eerste deel van *Belangrijke nieuwe parfumallergenen* wordt linalool besproken; limoneen komt in deel 2 aan bod.

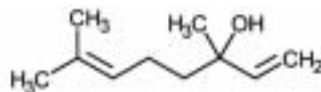
WAT IS LINALOOL?

Linalool is een natuurlijk voorkomende terpeen die in grote hoeveelheden aanwezig is in diverse planten zoals lavendel, ylang-ylang, bergamot, geranium en jasmijn. Het wordt op grote schaal gebruikt als geur- en smaakstof. Er zijn twee vormen van linalool: (*R*)-linalool (synoniemen: licareol, (-)-linalool, L-linalool) en (*S*)-linalool (synoniemen: coriandrol, (+)-linalool, D-linalool). Het racemisch mengsel hiervan wordt linalool genoemd. Linalool is een kleurloze heldere vloeistof met een bloemig geurtype. Enkele kerngegevens van deze terpeen zijn samengevat in de figuur.

Linalool is aanwezig in een groot aantal etherische oliën die contactallergie of allergisch contacteczeem hebben veroorzaakt. [3] In dertig daarvan behoort het tot de 'Top-10', de tien bestanddelen met de hoogste concentraties in de betreffende etherische oliën. In vijftien oliën kan linalool aanwezig zijn in een concentratie van 10% of meer (tabel) en zes daarvan kunnen zelfs voor meer dan de helft uit linalool bestaan: *rosewood oil* (rozenhoutolie), *coriander fruit oil* (korianderolie), *thyme oil* (tijmolie), *neroli oil* (oranjebloesemolie), *lavandin oil* (lavandinolie) en *basil oil* (basilicumolie). Linalool wordt toegepast in voedingsmiddelen, dranken, parfums en andere cosmetica en in huishoudelijke producten. Het kan ook voorkomen in diergeneesmiddelen als pesticide en in diervoeders. [1]

Net als limoneen behoort linalool tot de meest gebruikte parfumgrondstoffen in consumentenproducten. In 1992 bleek uit onderzoek van de Keuringsdienst van Waren dat 91% van 300 onderzochte cosmetica linalool bevatte. [1] In 2007 werd in Nederlands onderzoek linalool aangetroffen in 70% van 23 cosmetica voor kinderen. [1] In een recente studie uit Denemarken was linalool aanwezig in de helft van 5588 geparfumeerde cosmetica, zoals bleek uit de etikettering. [4] Daarbij

Beschrijving : Linalool is de terpeen met de volgende structuurformule:



| | |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Chemische klasse | : Alkoholen |
| IUPAC-naam ^a | : 3,7-Dimethylocta-1,6-dien-3-ol |
| Synoniem | : Linalyl alcohol |
| CAS-nummer ^b | : 78-70-6 |
| EC-nummer ^c | : 201-134-4 |
| Merck Index monografie ^d | : 6820 |
| Functie in cosmetica in EU | : Verminderen of maskeren van onaangename lichaamsgeuren (<i>deodorant</i>); gebruik voor parfum en aromatische grondstoffen (<i>perfuming</i>) |
| EU cosmeticarestricties | : Linalool moet vermeld worden in de lijst van bestanddelen op cosmetica en schoonmaakproducten wanneer het daarin aanwezig is in een concentratie van meer dan 10 p.p.m. ^e (0,001%) in <i>leave-on</i> -producten en meer dan 100 p.p.m. (0,01%) in <i>rinse-off</i> -producten |
| Molecuulformule | : C ₁₀ H ₁₈ O |

Figuur. Kerngegevens van linalool. [1]

^a IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry (www.iupac.org)

^b CAS: Chemical Abstract Service (www.cas.org)

^c EC: Het EC-nummer (d.w.z. EINECS, ELINCS of NLP) is het officiële nummer van de stof binnen de Europese Unie

^d Merck Index online (www.rsc.org/merck-index)

^e parts per million, delen per miljoen

Dermatoloog np, Wapserveen

Tabel. Etherische oliën waarin linalool in concentraties van 10% of hoger kan voorkomen. [5]

| Engelse naam | Nederlandse naam | INCI-naam | Concentratie (min.-max.) |
|-------------------------|-------------------|--------------------------------------------|--------------------------|
| Rosewood oil | Rozenhoutolie | Aniba rosaeodora wood oil | 73,0-88,4% |
| Coriander fruit oil | Korianderolie | Coriandrum sativum fruit oil | 55,0-81,2% |
| Thyme oil | Tijmolie | Thymus vulgaris flower/leaf oil | 0,03-68,5% |
| Neroli oil | Oranjbloesemolie | Citrus aurantium amara flower oil | 31,9-57,7% |
| Lavandin oil | Lavandinolie | Lavandula hybrida (herb) oil | 26,0-56,2% |
| Basil oil | Basilicumolie | Ocimum basilicum herb oil | 0,6-55,8% |
| Lavender oil | Lavendelolie | Lavandula angustifolia oil | 26,0-44,8% |
| Spike lavender oil | Spijklavendelolie | Lavandula latifolia herb oil | 0,6-42,3% |
| Petitgrain bigarade oil | Petitgrainolie | Citrus aurantium amara leaf/twig oil | 19,8-34,0% |
| Clary sage oil | Scharleiolie | Salvia sclarea flower oil | 18,6-31,0% |
| Ylang-ylang oil | Ylang ylangolie | Cananga odorata flower oil | 0,1-24,0% |
| Marjoram oil | Marjoleinolie | Origanum majorana flower oil | 0,2-23,5% |
| Bergamot oil | Bergamotolie | Citrus aurantium bergamia fruit / peel oil | 4,7-16,7% |
| Ravensara oil | Ravensaraolie | Ravensara aromatica leaf oil | 0,05-12,4% |
| Geranium oil | Geraniumolie | Pelargonium graveolens oil | 1,4-11,1% |

moet bedacht worden dat linalool alleen op de labels vermeld hoeft te worden wanneer het aanwezig is in een concentratie van hoger dan 10 p.p.m. (0,001%) in *leave-on*-producten en hoger dan 100 p.p.m. (0,01%) in *rinse-off*-producten, zodat het werkelijke percentage hoger dan 50 zal zijn. Het percentage huishoudelijke producten zoals afwas- en schoonmaakmiddelen dat linalool bevat, ligt wat lager, in verschillende studies variërend tussen 10 en 40%. [1]

CONTACTALLERGIE

Sensibiliserend vermogen

Het sensibiliserend vermogen van linalool is zeer zwak en als pure stof geeft het zelden positieve plakproefreacties. Bij blootstelling aan lucht oxideert de stof echter spontaan (auto-oxidatie), waarbij verschillende oxidatieproducten gevormd worden, vooral hydroperoxiden, furanoxiden en pyranoxiden. De allergeniciteit van linalool neemt hierdoor drastisch toe, omdat met name linaloolhydroperoxiden sterk sensibiliserende eigenschappen blijken te hebben in dierexperimenteel onderzoek bij muizen (LLNA, *murine Local Lymph Node Assay*). [5]

Plakproeven met linalool

De auteur heeft 5 studies gevonden waarin in diverse Europese landen (Verenigd Koninkrijk, Denemarken, Zweden, Duitsland, Oostenrijk en Zwitserland) tussen 1968 en 2012 bij groepen patiënten verdacht van contacteczeem routinematig plakproeven werden gedaan met niet-geoxideerd linalool 10% in vaseline. Het aantal patiënten per studie varieerde van 792 tot 4741. De frequentie van positieve reacties was zeer laag: range 0,1%-0,5%, mediaan 0,3%, gemiddelde 0,3%. Over de relevantie van de positieve reacties werd in 3 van de onderzoeken niets vermeld en in de andere 2 werden geen voor linalool specifieke gegevens verstrekt. [1]

Plakproeven met geoxideerd linalool en linaloolhydroperoxiden

Al in 2002 is begonnen met het gebruik van geoxideerd linalool en linaloolhydroperoxiden voor plakproeven en de auteur vond zestien onderzoeken, gepubliceerd tussen 2002 en december 2018, waarin met deze materialen routinematig getest werd. [1]

Zowel bij geoxideerd linalool (2%, 3%, 4%, 6% en 11%) als bij linaloolhydroperoxiden (0,25%, 0,5% en 1%) zijn verschillende concentraties gebruikt, alle materialen in vaseline.

Tussen 2002 en 2011 is vooral getest met geoxideerd linalool. In een *dose-finding*-studie bleek de frequentie van positieve reacties toe te nemen met stijgende concentraties van geoxideerd linalool (LinOx) en wel van 0,8% (met 2% LinOx) via 3,2% (met 4% LinOx) en 5,3% (met 6% LinOx) tot 7,2% (met LinOx 11%). [6] Er waren wel veel dubieus-positieve (?) reacties, in aantal toenemend bij hogere concentraties. Geoxideerd linalool 6% (dat ongeveer 1% linaloolhydroperoxiden bevat) werd gekozen als testmateriaal voor routinematig testen in toekomstig onderzoek. [6] In zes studies waarin dit materiaal werd gebruikt voor routinetesten varieerden de prevalenties van positieve reacties tussen de 3,3% en 7,4%, met een gemiddelde (niet gecorrigeerd voor grootte van de studiepopulatie) van 5% en een mediaan van 4,7%. [1]

In bijna alle onderzoeken die zijn verricht na 2010 zijn linaloolhydroperoxiden gebruikt voor plakproeven. In twee *dose-finding*-studies uitgevoerd in Spanje [7] en in het Verenigd Koninkrijk [8] werden patiënten getest met 1%, 0,5% en 0,25% linaloolhydroperoxiden. Met hoger wordende concentraties nam ook het percentage positieve reacties toe en de auteurs van beide studies adviseerden om het 1% testmateriaal te gebruiken voor routinematig testen. [7,8] Er zijn inmiddels zeven van dergelijke studies gepubliceerd; de prevalentie van positieve reacties op linaloolhydroperoxiden 1% in vaseline varieerde daarin van 3,9% tot 11,7%, met een gemiddelde (niet gecorrigeerd voor grootte van de studiepopulatie) van 6,9% en een mediaan van 5,9%. [1] De hoogste scores van positieve reacties werden geobserveerd in Groningen (11,7% [9]), gevolgd door twee studies uit het Verenigd Koninkrijk: 9,8% [10] en 7,7%. [8]

In minder dan de helft van alle onderzoeken is gekeken naar de relevantie van de positieve plakproefreacties. Het percentage dat als relevant werd beschouwd, varieerde tussen de 20 en 66. Oorzakelijke producten werden slechts door twee onderzoeksgroepen genoemd en het betrof vooral parfums, andere cosmetica, detergentia, etherische oliën en vochtige doekjes. [1,7] Ongeveer 70% van de allergische reacties op linalool ging

niet gepaard met positieve plakproeven op de indicatoren voor parfumallergie in de Europese basisserie (parfummix I, parfummix II, Myroxylon pereirae hars [perubalsem], colofonium). [1]

Belangrijk om te weten is dat in verschillende studies met linaloolhydroperoxiden 1% in vaseline, naast de hoge percentages positieve reacties, ook nog veel dubieus-positieve (?+) (tot 22%) en toxische reacties (*irritant reactions*) (tot 14%) zijn gezien. [1,9-11] Het is vaak heel moeilijk, zo niet onmogelijk, om bij de ?+-reacties onderscheid te maken tussen een zwak-positieve allergische en een fout-positieve, toxische (irritatie) reactie. Ook gelet op de toch al extreem hoge percentages reacties die als positief (allergisch) gescoord worden (waarvoor linalool momenteel verreweg het meest frequente parfumallergeen is), is de auteur van mening dat het nagenoeg zeker is dat een deel van de ?+-reacties, maar mogelijk ook van de 'positieve' reacties (vooral de zwakkere +-reacties), feitelijk fout-positief is.

Het grote aantal dubieus-positieve en irritatiereacties zal ook de reden zijn geweest dat de European Society of Contact Dermatitis (ESCD), na in 2017 de toevoeging van (alleen)

1% linaloolhydroperoxiden aan de Europese basisserie te hebben voorgesteld [12], zeer korte tijd later adviseerde om gelijktijdig 0,5% en 1% linaloolhydroperoxiden te testen in aanvulling op de Europese basisserie "om de interpretatie van plakproefreacties te vergemakkelijken". [13]

ADVIES VOOR DE PRAKTIJK

Linaloolhydroperoxiden lijken een belangrijke oorzaak van contactallergie en waarschijnlijk ook van allergisch contacteczeem te zijn. Veel sensibilisaties worden niet 'opgepikt' door de indicatoren voor parfumallergie in de Europese basisserie. De auteur beveelt alle dermatologen in Nederland dan ook aan om, conform het advies van de ESCD, linaloolhydroperoxiden 0,5% en 1% in aanvulling op hun routineserie te testen bij alle patiënten met verdenking op contacteczeem (meteen ook limoneenhydroperoxiden 0,2% en 0,3% bestellen). De interpretatie van 'positieve' reacties kan moeilijk zijn. Met name wanneer er een ?+ (dubieus-positieve) of + (zwak-positieve) reactie is op het 1% testmateriaal bij een negatieve reactie op 0,5%, mag niet zonder meer van een contactallergie voor linalool worden uitgegaan, zeker wanneer de anamnese van de patiënt niet duidt op parfumallergie. De kans dat het een 'echte' allergische reactie betreft, neemt toe bij een positieve anamnese op parfumintolerantie, bij het gelijktijdig positief zijn van andere parfumgrondstoffen zoals hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyral™, aanwezig in de basisserie en in de parfummix II) en limoneenhydroperoxiden, bij positieve reacties op een van de indicatoren voor parfumallergie (parfummix I, parfummix II en Myroxylon pereirae hars [perubalsem]) en wanneer de patiënt producten gebruikt op de plaats van eczeem die volgens de etikettering linalool bevatten. In het laatste geval kan eerst het resultaat van het stoppen van het gebruik van deze producten afgewacht worden.

Wanneer er twijfel is over de aard van de reactie kan de patiënt het beste na verloop van een aantal weken opnieuw getest worden met beide linalool-testmaterialen. Omdat allergie beter reproduceerbaar is dan (zwak) toxische reacties, pleit een hernieuwde ?+-of +-reactie meer voor allergie, zeker wanneer nu ook 0,5% een reactie laat zien. Een *Repeated Open Application Test* (ROAT, het materiaal 2dd aanbrengen in de elleboogplooï gedurende maximaal vier weken) kan zeer verhelderend werken, maar zal in de praktijk op (begrijpelijke) bezwaren stuiten.

Ten slotte is het van belang om te weten dat in ongeveer 4% van de gevallen van allergie voor linalool de positieve reactie pas wordt ontdekt bij aflezing na een week, en dus pas ontstaat na de tweede aflezing op dag 3 of 4. [9] Aflezen van de reacties na een week is dan ook aan te bevelen, hetgeen overigens ook voor diverse andere allergenen geldt. Als dit niet mogelijk is, dient in ieder geval de patiënt goed geïnstrueerd te worden met betrekking tot eventueel laat optredende reacties.

LITERATUUR

1. De Groot AC. *Monographs. In: Contact allergy, Volume II – Fragrances and essential oils.* Boca Raton, FL, USA: CRC Press, Taylor and Francis Group, 2019. ISBN 9780367149802.
2. Alinaghi F, Bennike NH, Egeberg A, Thyssen JP, Johansen JD. Prevalence of contact allergy in the general population: a systematic review



and meta-analysis. *Contact Dermatitis* 2019;80:77-85.

3. De Groot AC, Schmidt E. Essential oils: contact allergy and chemical composition. Boca Raton, FL, USA: CRC Press, Taylor and Francis Group, 2016.
4. Bennike NH, Oturai NB, Müller S, et al. Fragrance contact allergens in 5588 cosmetic products identified through a novel smartphone application. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:79-85.
5. Sköld M, Börje A, Harambasic E, Karlberg AT. Contact allergens formed on air exposure of linalool. Identification and quantification of primary and secondary oxidation products and the effect on skin sensitization. *Chem Res Toxicol* 2004;17:1697-705.
6. Christensson JB, Matura M, Gruvberger B, Bruze M, Karlberg AT. Linalool – a significant contact sensitizer after air exposure. *Contact Dermatitis* 2010;62:32-41.
7. Deza G, García Bravo B, Silvestre JF, et al. Contact sensitization to limonene and linalool hydroperoxides in Spain: a GEIDAC prospective study. *Contact Dermatitis* 2017;76:74-80.
8. Wlodek C, Penfold CM, Bourke JF, et al. Recommendation to test limonene hydroperoxides 0.3% and linalool hydroperoxides 1.0% in the British baseline patch test series. *Br J Dermatol* 2017;177:1708-15.
9. Dittmar D, Schuttelaar MLA. Contact sensitization to hydroperoxides of limonene and linalool: Results of consecutive patch testing and clinical relevance. *Contact Dermatitis* 2019;80:101-9.
10. Sabroe RA, Holden CR, Gawkrödger DJ. Contact allergy to essential oils cannot always be predicted from allergy to fragrance markers in the baseline series. *Contact Dermatitis* 2016;74:236-41.
11. Bennike NH, Zachariae C, Johansen JD. Non-mix fragrances are top sensitizers in consecutive dermatitis patients - a cross-sectional study of the 26 EU-labelled fragrance allergens. *Contact Dermatitis* 2017;77:270-9.
12. Wilkinson M, Gallo R, Goossens A, et al. A proposal to create an extension to the European baseline series. *Contact Dermatitis* 2018;78:101-8.
13. Wilkinson M, Gonçalo M, Aerts O, et al. The European baseline series and recommended additions: 2019. *Contact Dermatitis* 2019;80:1-4.

SAMENVATTING

Linalool en limoneen zijn parfumgrondstoffen die op grote schaal worden toegepast in cosmetica en huishoudelijke producten. Tot voor kort werd contactallergie voor deze chemicaliën als zeldzaam beschouwd, omdat plakproeven ermee zelden positief zijn. De afgelopen tijd is echter aangetoond dat blootstelling van linalool en limoneen aan zuurstof aanleiding geeft tot vorming van een aantal oxidatieproducten, waarvan de hydroperoxiden veel sterker sensibiliserend zijn dan de pure stoffen. Bij het routinematig testen van patiënten verdacht van contacteczeem met hydroperoxiden van linalool en van limoneen zijn hoge percentages positieve reacties gevonden, zodat deze twee stoffen belangrijke parfumallergenen blijken te zijn. Om deze reden heeft de European Society of Contact Dermatitis onlangs geadviseerd om linalool- en limoneenhydroperoxiden te testen samen met de Europese basisserie die bij iedereen met verdenking op contacteczeem getest wordt. Men moet wel rekening houden met het feit dat een aantal van de 'positieve' reacties zeer waarschijnlijk berusten op irritatie, dus fout-positief zijn. Praktijkadviezen hierover worden in dit artikel gegeven.

In dit eerste deel van *Belangrijke nieuwe parfumallergenen* wordt linalool besproken; limoneen komt in deel 2 aan bod.

TREFWOORDEN

linalool – linaloolhydroperoxiden – parfum – parfumgrondstof – contactallergie – allergisch contacteczeem – epicutaan allergologisch onderzoek – plakproeven – Europese basisreeks – cosmetica – huishoudelijke producten

SUMMARY

Linalool and limonene are fragrances that are widely used in cosmetics and household products. Until recently contact allergy to these chemicals was considered to be rare, as positive patch tests to them were observed very infrequently. In recent years, however, it has been demonstrated that exposure of linalool and limonene to oxygen (air) results in the formation of a number of oxidation products, of which the hydroperoxides have a far stronger sensitizing potency than the pure compounds. By routine testing of patients suspected of contact dermatitis with hydroperoxides of linalool and limonene, high frequencies of positive reactions have been found, indicating that these two terpenes are in fact important fragrance allergens. Therefore, the European Society of Contact Dermatitis has recently advised to test linalool and limonene hydroperoxides as an addition to the European baseline series. It should be realized, however, that a number of 'positive' reactions are very likely false-positive, irritant responses. Some practical advice on this issue is provided in this article.

In this first part of *Important new fragrance allergens* linalool is discussed; limonene will be presented in part 2.

KEYWORDS

linalool – linalool hydroperoxides – perfume – fragrance – contact allergy – allergic contact dermatitis – patch testing – European baseline series – cosmetics – household products

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Anton de Groot

E-mail: antondegroot@planet.nl