

Theeboomolie (tea tree oil)

A.C. de Groot, E. Schmidt¹

Nördlingen, Duitsland

*Correspondentieadres:
Dr. Anton C. de Groot
Schipslootweg 5
8351 HV Wapserveen
Tel.: 0521-320332
E-mail: antondegroot@planet.nl*

Anton de Groot en Erich Schmidt zijn de auteurs van het boek *Essential oils: Contact allergy and chemical composition* (CRC Press, Taylor and Francis Group, USA, 2016, ISBN 9781482246407), waarnaar zij in dit artikel verwijzen.

Het huidige artikel is een sterk verkorte Nederlandse versie van De Groot AC, Schmidt E. Tea tree oil. Contact allergy and chemical composition. Contact Dermatitis 2016;75:129-43.

Etherische oliën worden op grote schaal gebruikt als geur- en smaakstoffen in voedingsmiddelen, dranken, parfums, cosmetica en sigaretten. Ook komen ze voor in vele huishoudelijke producten, luchtverfrissers, geurkaarsen en wierook. Een andere belangrijke toepassing van veel etherische oliën is in de behandeling van ziekten, bijvoorbeeld in traditionele geneeswijzen en aromatherapie. Contactallergie voor etherische oliën komt met enige regelmaat voor. In de literatuur is veel aandacht besteed aan allergische reacties op theeboomolie, beter bekend als tea tree oil. In dit artikel wordt een kort overzicht gegeven van enkele aspecten van deze populaire etherische olie, zoals toepassingen, de samenstelling, frequentie van contactallergie, producten die de allergie veroorzaken, klinisch beeld van allergisch contacteczem, de allergenen en plakproeven. Een volledig literatuuroverzicht van de samenstelling van en contactallergie voor tea tree oil en 78 andere etherische oliën is te vinden in het boek *Essential oils: contact allergy and chemical composition*, geschreven door de auteurs van dit artikel.¹

WAT IS THEEBOOMOLIE?

Theeboomolie (CAS 68647-73-4; EG [voorheen EINECS] 285-377-1) is de etherische (vluchtige, essentiële) olie die door middel van stoomdistillatie wordt verkregen van de bladeren en eindtakjes van de theeboom *Melaleuca alternifolia* (Maiden et Betche) Cheel. De INCI (International Nomenclature Cosmetic Ingredients) naam is *Melaleuca alternifolia leaf oil* en dit is de wijze waarop de olie op de ingrediëntenlijst van cosmetische producten vermeld staat. Meestal wordt echter de naam tea tree oil (teatreolie) gebruikt, zo ook eerder in dit tijdschrift², die hier verder afgekort wordt als TTO. De olie wordt hoofdzakelijk geproduceerd in Australië; *Melaleuca alternifolia*, een kleine boom van maximaal vijftien meter hoog is inheems in Australië en komt van nature voor in de noordelijke kustgebieden van de staat New South Wales. De boom groeit op plantages extreem snel en is een continu hernieuwbare bron van biomassa voor TTO-productie. Kleine hoeveelheden commerciële TTO kunnen afkomstig zijn uit China, Zuid-Afrika of Vietnam. TTO is een kleurloze tot bleekgele heldere vloeistof met een geur die door parfumeurs wordt omschreven als (moeilijk te vertalen) *terpeny, coniferous and minty-camphoraceous*.

EIGENSCHAPPEN EN TOEPASSINGEN

Aan theeboomolie worden veel biologische eigenschappen toegeschreven zoals antibacterieel (dit is inderdaad goed gedocumenteerd), antimycotisch, antiviraal, anti-inflammatoir, pijnstillend, tumorgroeiremmend, insecticide en acaricide (teken- en mijtendodend). Het wordt door velen gezien als een panacee voor huidaandoeningen zoals acne, eczeem, herpes simplex, wratten, (brand)wonden, insectenbeten, hoofdroos en schimmelinfecties van de huid en de nagels. De European Medicines Agency acht het gebruik van TTO geschikt voor de behandeling van kleine oppervlakkige wonden, insectenbeten, steenpuisten, milde acne, jeuk en irritatie bij schimmelinfectie aan de voet en voor de behandeling van lichte ontsteking van het mondslijmvlies.³ TTO wordt toegepast in farmaceutische producten (pure olie, zalven met TTO, middelen tegen acne en wratten) en huishoudelijke producten zoals wasverzachters en schoonmaakmiddelen. Ook kan het aanwezig zijn in diverse cosmetische productcategorieën. De functie daarin is door fabrikanten niet aangegeven, maar in CosIng, de database van de Europese Commissie voor cosmetische substanties en bestanddelen,⁴ worden als functies van TTO 'antioxidans' en 'parfumeren' vermeld. Door aromatherapeuten wordt TTO aanbevolen voor diverse huidafwijkingen, aandoeningen van de luchtwegen (astma, bronchitis, sinusitis, tuberculose), urogenitale aandoeningen (candidiasis, vaginitis, cystitis, genitale jeuk), koorts en infectieziekten zoals verkoudheid, influenza en waterpokken.⁵

CHEMISCHE SAMENSTELLING

De samenstelling van TTO kan sterk variëren, afhankelijk van diverse parameters. De belangrijkste daarvan is het zogeheten chemotype van *Melaleuca alternifolia*, waarvan er zes bekend zijn.⁶ Commercieel geproduceerde TTO's zijn echter altijd van het terpinen-4-ol chemotype. De belangrijkste bestanddelen en de toegestane minimale en maximale concentraties daarvan zijn aangegeven in de normen, die zijn opgesteld door de International Organization for Standardization (ISO) (tabel 1).⁷ Terpinen-4-ol moet altijd het dominante bestanddeel zijn met concentraties tussen 30 en 48%, gevolgd door γ -terpineen (10-28%), 1,8-cineol (sporen-15%) en α -terpineen (5-13%). Overigens blijkt uit analyses van 97 monsters van commerciële TTO's door een onzer (Erich Schmidt, ongepubliceerde gegevens, 1998-2013) en uit bijna 50 door ons verzamelde literatuurartikelen waarin analyses van TTO's werden gerapporteerd, dat lang niet alle op de markt zijnde oliën voldoen aan de kwalitatieve en/of kwantitatieve ISO-normen. Er zijn meer dan 220 bestanddelen geïdentificeerd in TTO's van diverse herkomst en productiewijze (commercieel, of bereid in het laboratorium), waarvan 55% in slechts één studie.¹

Vooraf onder invloed van zuurstof (oxidatie), maar ook wanneer de olie wordt blootgesteld aan licht, vocht en hogere temperaturen, treden veranderingen in de samenstelling op. De antioxidantia α -terpineen, γ -terpineen en terpinoleen oxideren dan tot *p*-cymeen, waardoor de concentraties van

Tabel 1. ISO-normen voor de belangrijkste bestanddelen van theeboomolie.^a

Bestanddeel	CAS	Minimum concentratie	Maximum concentratie
Terpinen-4-ol	562-74-3	30,0%	48,0%
γ -Terpineen	99-85-4	10,0%	28,0%
1,8-Cineol	470-82-6	sporen	15,0%
α -Terpineen	99-86-5	5,0%	13,0%
α -Terpineol	98-55-5	1,5%	8,0%
<i>p</i> -Cymeen	99-87-6	0,5%	8,0%
α -Pineen	80-56-8	1,0%	6,0%
Sabineen	3387-41-5	sporen	3,5%
Aromadendreen	489-39-4	sporen	3,0%
δ -Cadineen	483-76-1	sporen	3,0%
Viridifloreen (ledeen)	21747-46-6	sporen	3,0%
Limoneen	138-86-3	0,5%	1,5%
Globulol	489-41-8	sporen	1,0%
Viridiflorol	552-02-3	sporen	1,0%

^a ISO 4730 Essential oil of melaleuca, terpinen-4-ol type ©ISO 2004; Genève, Zwitserland, www.iso.org
CAS Chemical Abstract Service (www.cas.org)

de drie eerstgenoemde verminderen, terwijl de *p*-cymeen hoeveelheid wel tienvoudig kan toenemen. De concentratie van *p*-cymeen is dan ook een goede indicatie voor de mate van oxidatieve degradatie van TTO. Daarnaast ontstaan door oxidatieve processen peroxiden, endoperoxiden en epoxiden zoals ascaridol en 1,2,4-trihydroxymenthaan, wat belangrijke contactallergenen zijn. Met toenemende leeftijd en bederf krijgt de olie een groenbruinige kleur, wordt visceuzer en gaat naar terpentijn ruiken. Ten slotte ontstaan door kristallisering lange naalden die geheel bestaan uit 1,2,4-trihydroxymenthan.

CONTACTALLERGIE EN ALLERGISCH CONTACTECZEEM

Met theeboomolie is uitvoerig onderzoek verricht. Zowel uit dierexperimenteel onderzoek alsook uit testen bij mensen is gebleken dat verse TTO een zwakke tot matige sensibilisatiekracht heeft, dat echter sterk toeneemt door oxidatie. Over contactallergie voor TTO is veel gepubliceerd sinds de eerste melding van allergisch contacteczeem uit Australië in 1991.⁸ Geen enkele etherische olie heeft zoveel (gepubliceerde) gevallen van contactallergie veroorzaakt als TTO. Wij hebben in de literatuur achttien publicaties gevonden waarin TTO routinematig werd getest, dat wil zeggen bij alle patiënten bij wie verdenking bestond op contacteczeem, waaronder een uit Nederland.⁹ Er zijn vijf studies naar contactallergie voor TTO in groepen van geselecteerde patiënten gevonden en dertig publicaties met een of meer ziektegeschiedenissen van patiënten met allergisch contacteczeem door TTO.

Routinetesten

Er zijn gegevens beschikbaar uit de Verenigde Staten (waar TTO al in 2003 is toegevoegd aan de testserie van de North American Contact Dermatitis Group [NACDG]), enkele Europese landen waaronder Nederland^{2,9} en Australië, de bakermat van TTO. De prevalentie van positieve plakproefreacties op TTO varieerde van 0,1% tot 3,5%. De hoogste prevalenties (1,8%, 2,5%, 2,5% en 3,5%) werden in Australië gezien. In de VS varieerde de prevalentie tussen de 0,9% en 1,4% en die was 0,9% in een Nederlandse studie, uitgevoerd in 2011-2013 in Groningen.⁹ Buiten Australië waren er slechts in twee studies prevalenties boven de 2%, maar in de ene werd getest met pure olie (wat irritatiereacties kan geven) en in de andere werd maculeus erytheem als positief beschouwd, hetgeen volgens de huidige afspraken niet gangbaar is (wat overigens onverlet laat dat zulke reacties wel kunnen duiden op contactallergie).

Het percentage relevante reacties (dat wil zeggen dat de aangetoonde contactallergie voor TTO het eczeem van de patiënt geheel of gedeeltelijk kan verklaren) varieerde sterk (van 0% tot 100%), maar lag doorgaans tussen de 35 en 50%.

In een Australisch onderzoek werden de reacties van 17 uit de groep van 41 patiënten (41%) als rele-

vant beschouwd.¹⁰ Slechts 4 van hen (24%) hadden cosmetica met TTO gebruikt, de meesten pure olie. In een onderzoek van de Duitse Contact Dermatitis Groep werden de plakproefreacties bij 20 van de 36 patiënten (56%) als relevant beschouwd. Zij hadden – niet-gespecificeerde – lokale producten met TTO gebruikt, waarop vaak nattend eczeem ontstond.¹¹ In de NACDG-studies varieerden de percentages ‘zeker relevant’ + ‘waarschijnlijk relevant’ tussen de 20 en 56%.

Ziektegeschiedenissen

In 30 publicaties werden 90 patiënten beschreven met allergisch contacteczeem veroorzaakt door TTO. Bij ongeveer twee derde van de patiënten bleek het eczeem te zijn veroorzaakt door het gebruik van onverdunde TTO voor geneeskundige doeleinden, bijvoorbeeld voor de behandeling van acne, eczeem, zonnebrand, wonden, wratten, herpes simplex of schimmelinfecties. Er waren ook 6 patiënten bij, die door beroepsmatig contact met TTO gesensibiliseerd waren, onder wie aromatherapeuten en pedicures. Ook hier waren slechts bij ongeveer een kwart van de patiënten cosmetica verantwoordelijk. Dit heeft waarschijnlijk te maken met de lage concentraties van TTO hierin. Al in 2002 heeft COLIPA, het verbindingscomité van de Europese Industriële Verenigingen voor parfumerie en cosmetica, haar leden geadviseerd - om allergie te voorkomen - de concentratie van TTO die op de huid terecht komt maximaal 1% te laten zijn.¹² Dat zal zelden aanleiding geven tot sensibilisatie en niet vaak tot elicitatie van allergisch contacteczeem. Alle 27 producten die contactallergie hadden veroorzaakt en die gemeld waren aan een Zweedse overheidsinstantie bleken een concentratie te hebben van 2% of meer. Niettemin kan het gebruik van TTO-bevattende shampoos wel degelijk eczeem van de oogleden veroorzaken bij patiënten, die eerder voor TTO gesensibiliseerd zijn.¹³

Klinisch beeld van allergisch contacteczeem door *tea tree oil*

In de meeste gevallen wordt allergisch contacteczeem door TTO veroorzaakt door pure olie, aangebracht op milde huidafwijkingen. Dit resulteert in gelokaliseerd, vaak vesiculeus en nattend eczeem op de plaats van applicatie, dat beperkt kan blijven maar ook kan uitbreiden of zelfs generaliseren. Het klinisch beeld van eczeem door cosmetica is milder en afhankelijk van het gebruikte product en kan bestaan uit eczeem op de oogleden, in het gezicht, de handen of elders. Stomatitis door TTO-bevattende tandpasta is ook gerapporteerd. Beroepsmatig allergisch contacteczeem is meestal gelokaliseerd aan de handen en de onderarmen. Atypische eczeemvormen (lijkend op folliculitis barbae, erythema multiformeachtig, uitgebreid eczeem door orale inname, aërogeen contacteczeem, lineaire IgA-dermatose na applicatie van pure olie op een wond) zijn zelden waargenomen.

De allergenen in tea tree oil

De allergenen in TTO ontstaan deels door oxidatie. In 1994 werden voor het eerst patiënten met allergie voor TTO getest met een aantal bestanddelen.¹⁴ Wij hebben 11 artikelen gevonden, waarin een of meer patiënten, vooral door Duitse onderzoekers¹¹ getest zijn met een of meer bestanddelen.¹⁵ De resultaten daarvan zijn samengevat in tabel 2.

In de eerste kolom staat het totaal aantal geteste patiënten in de 11 onderzoeken, in de tweede het aantal dat positief reageerde, in de derde het percentage positieve reacties en in de vierde de spreiding van de percentages positieve reacties in de 11 publicaties. Hieruit komt naar voren dat de belangrijkste allergenen in TTO ascaridol^{2,9}, terpinoleen, α -terpineen, 1,2,4-trihydroxymenthaneen, α -phellandreen en limoneen zijn. α -Pineen is bij een groot aantal patiënten getest zonder positieve resultaten, maar mogelijk had men geoxideerd testmateriaal moeten gebruiken. Uiteraard is het mogelijk dat er andere belangrijke allergenen zijn, die we nog niet kennen.

De meeste gevallen van TTO-allergie zijn waarschijnlijk veroorzaakt door het product zelf. Incidenteel kan het echter voorkomen dat men primair voor een bestanddeel van de olie is gesensibiliseerd door de aanwezigheid daarvan in een ander product, waardoor de plakproefreactie op TTO positief wordt (en dus niet-relevant is). Dat zou het geval kunnen zijn bij limoneen.¹⁶

Plakproeven met tea tree oil

Het uitvoeren van plakproeven met TTO is geïndiceerd wanneer de anamnese duidt op een allergische reactie door een product dat TTO bevat. In de meerderheid van de gevallen zal dat de pure olie zijn, omdat noch de anamnese, noch het klinisch beeld de dermatoloog op het spoor zullen zetten van allergie voor TTO in bijvoorbeeld cosmetica of huishoudelijke producten. Bij voorkeur wordt de olie van de patiënt zelf getest, verdund tot 5-10% in petrolatum. Geoxideerde TTO 5% in petrolatum is verkrijgbaar als plakproefmateriaal van Chemotechnique (www.chemotechnique.se) en van Allergeaze (www.smartpracticecanada.com). De (waarschijnlijk) lage prevalentie van positieve reacties in Nederland (in Noord-Nederland 0,9%) rechtvaardigt niet het opnemen van dit allergeen in de basisserie. Het is onbekend of maar twijfelachtig dat opname in enige aanvullende reeks een groot aantal niet-herkende relevante reacties zal opleveren.

Patiënten die op TTO reageren, hebben ook vaak (40%) positieve plakproefreacties op terpentijnolie, zo is in Duitsland gebleken, waar terpentijnolie in de standaardreeks is opgenomen. Ook worden met enige regelmaat gelijktijdig positieve reacties gezien op het parfummengsel I, *Myroxylon pereirae* (perubalsem), colofonium, andere etherische oliën of een combinatie daarvan. Het is niet bekend of dit het gevolg is van gelijktijdige sensibilisatie, kruisreacties of pseudokruisreacties (de testsubstanties bevatten dezelfde allergenen).

Tabel 2. Samenvatting van 11 onderzoeken van plakproeven met bestanddelen van tea tree oil.¹⁵

Tea tree oil component	Totaal aantal patiënten in 11 onderzoeken			
	getest	positief	(%)	spreiding van % positief
Ascaridol	61	51	84%	75-100%
Terpinoleen	64	50	78%	0-100%
α -Terpineen	64	49	77%	33-100%
1,2,4-Trihydroxymenthaneen	69	43	62%	25-90%
α -Phellandreen	54	23	43%	31-63%
Limoneen	73	29	40%	0-100%
Myrceen	61	10	16%	0-35%
Aromadendreen	61	6	10%	0-71%
<i>d</i> -Carvon	61	5	8%	0-20%
<i>l</i> -Carvon	54	4	7%	0-20%
Terpinen-4-ol	64	4	6%	0-29%
Viridifloreen	54	3	6%	0-10%
Sabineen	38	2	5%	0-10%
1,8-Cineol (eucalyptol)	62	1	2%	0-100%
<i>p</i> -Cymeen	64	1	2%	0-14%
α -Pineen	64	0	0%	0%
β -Pineen	3	0	0%	0%
γ -Terpineen	3	0	0%	0%
α -Terpineol	10	0	0%	0%

LITERATUUR

- Groot AC de, Schmidt E. *Essential oils: contact allergy and chemical composition*. Boca Raton, USA: CRC Press, Taylor and Francis Group, 2016 (ISBN 9781482246407).
- Schuttelaar MLA, Christoffers WA, Blömeke B, Coenraads PJ. Is ascaridol het contactallergeen in tea tree oil? *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2013;23:432-36.
- European Medicines Agency. *Assessment report on Melaleuca alternifolia (Maiden and Betch) Cheel, M. linariifolia Smith, M. dissitiflora F. Mueller and/or other species of Melaleuca, aetheroleum*. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) 2013, EMA/HMPC/320932/2012.
- European Commission database for information on cosmetic substances and ingredients (CosIng). <http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/>
- Lawless J. *The encyclopedia of essential oils, 2nd Edition*. London: Harper Thorsons, 2014.
- Homer LE, Leach DN, Lea D, Slade Lee L, Henry RJ, Baverstock PR. Natural variation in the essential oil content of *Melaleuca alternifolia* Cheel (Myrtaceae). *Bioch System Ecol* 2000;28:367-82.
- International Organization for Standardization. ISO

- 4730:2004, essential oil of *Melaleuca*, terpinen-4-ol type. www.iso.org
8. Apted JH. Contact dermatitis associated with the use of tea tree oil. *Australas J Dermatol* 1991;32:177.
 9. Christoffers WA, Blömeke B, Coenraads P-J, Schuttelaar M-LA. The optimal patch test concentration for ascaridole as a sensitizing component of tea tree oil. *Contact Dermatitis* 2014;71:129-31.
 10. Rutherford T, Nixon R, Tam M, Tate B. Allergy to tea tree oil: retrospective review of 41 cases with positive patch tests over 4.5 years. *Australas J Dermatol* 2007;48:83-7.
 11. Pirker C, Hausen BM, Uter W, Hillen U, Brasch J, Bayerl C, et al. Sensitization to tea tree oil in Germany and Austria. A multicenter study of the German Contact Dermatitis Group. *J Dtsch Dermatol Ges* 2003;1:629-34.
 12. The European Cosmetics Association Colipa. Recommendations on Tea-tree oil. <https://www.cosmeticseurope.eu/publications-cosmetics-europe-association/recommendations.html?view=item&id=45%3And-12-tea-tree-oil&catid=47%3Arecommendations>. (meest recent ingezien 20 januari 2016)
 13. Williams JD, Nixon RL, Lee A. Recurrent allergic contact dermatitis due to allergen transfer by sunglasses. *Contact Dermatitis* 2007;57:120-1.
 14. Knight TE, Hausen BM. *Melaleuca* oil (tea-tree oil) dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:423-7.
 15. Groot AC de, Schmidt E. Tea tree oil. Contact allergy and chemical composition. *Contact Dermatitis* 2016;75:129-43
 16. Pesonen M, Suomela S, Kuuliala O, Henriks-Eckerman M-L, Aalto-Korte K. Occupational contact dermatitis caused by D-limonene. *Contact Dermatitis* 2014;71:273-9.

SAMENVATTING

Theeboomolie (*tea tree oil*) is een etherische olie die veel gebruikt wordt voor de behandeling van milde huidaan- doeningen, maar die ook voorkomt in cosmetische, far- maceutische en huishoudelijke producten.

Over contactallergie voor theeboomolie is veel gepubli- ceerd. Prevalenties van positieve plakproefreacties bij routinematig testen variëren van 0,1% tot 3,5% en waren 0,9% in een Nederlands onderzoek. In dertig publicaties zijn negentig patiënten met allergisch contacteczeem door theeboomolie of -bevattende producten beschreven. De allergeniciteit van de olie neemt toe door oxidatie (expositie aan lucht). De belangrijkste allergenen zijn ascaridol, terpinoleen, α -terpineen, 1,2,4-trihydroxymen- than, α -phellandreen en limonen.

Het klinisch beeld is afhankelijk van het gebruikte en oorzakelijke product. De meeste reacties worden veroor- zaakt door pure olie, ongeveer een kwart door cosmetica die de olie bevatten. Plakproeven kunnen het beste wor- den uitgevoerd met het product van de patiënt, verdund tot 5-10% theeboomolie in petrolatum. Er is ook een commercieel verkrijgbare testsubstantie van geoxideerde theeboomolie 5%. Er worden vaak gelijktijdig positieve reacties gezien op terpentijnolie en regelmatig op het parfummengsel I, *Myroxylon pereirae* (perubalsem), colofonium, andere etherische oliën of een combinatie daarvan.

TREFWOORDEN

theeboomolie – teatreeolie – etherische olie – *Melaleuca alternifolia* – contactallergie – allergisch contacteczeem – aromatherapie

SUMMARY

Tea tree oil is an essential oil which is often used for the treatment of minor skin conditions; it may also be pre- sent in cosmetics and household products. Prevalences of positive patch test reactions in routine testing have ranged from 0.1% to 3.5% and was 0.9% in a Dutch study. In 30 publications, 90 patients with allergic con- tact dermatitis from tea tree oil have been described. The sensitizing potential of the oil increases from air expo- sure by oxidation. The most important allergenic ingre- dients are ascaridole, terpinolene, α -terpinene, 1,2,4-trihy- droxymethane, α -phellandrene and limonene.

The clinical picture of allergic contact dermatitis from tea tree oil depends on the products used. Most reactions are caused by the application of pure oil, while cosmetics containing the oil in 25% of patients. Patch testing may be performed with the patient's product diluted to 5-10% tea tree oil in petrolatum; there is also a 5% oxidized TTO test material commercially available. Co-reactivity to turpentine oil is frequent and co-reactivity to fragrance- mix I, *Myroxylon pereirae*, colophony, other essential oils or a combination thereof are regularly found.

KEYWORDS

tea tree oil – essential oil – *Melaleuca alternifolia* – con- tact allergy – allergic contact dermatitis – aromatherapy

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen