



Belangrijke nieuwe parfumallergenen

Deel 2: limoneen

A.C. de Groot

Parfumallergie komt vaak voor. 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 groep patiënten die door de dermatoloog epicutaan getest worden vanwege verdenking op contacteczeem is misschien wel tot 20% parfumallergisch. [1,3]

In de afgelopen tien jaar is veel gepubliceerd over contactallergie voor limoneen en linalool, 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 tweede deel van Belangrijke nieuwe parfumallergenen wordt limoneen besproken; linalool is gepubliceerd in het vorige nummer van dit tijdschrift. [4]

WAT IS LIMONEEN?

Limoneen is een natuurlijk voorkomend terpeen die aanwezig is in veel natuurlijke oliën en vruchten zoals sinaasappels, citroenen en grapefruits. Het wordt afgegeven door eucalyptusbomen, naaldbomen en vele andere bomen, struiken, heesters, grassoorten en gecultiveerde gewassen. Limoneen is ook aanwezig in rook van hout, tabak en tabaksrook. [1] Er zijn drie vormen van limoneen: de isomeren (D)-limoneen (*R*-limoneen, (+)-limoneen) en (L)-limoneen (*S*-limoneen, (-)-limoneen), en hun racemisch mengsel DL-limonen (dipenteen).

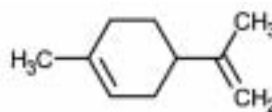
Limoneen is een kleurloze heldere vloeistof; zijn geurtype is citrus en de geur wordt omschreven als 'citrus kruidig terpeen kamfer'. [1] Deze geurstof, die vaak wordt gewonnen bij de productie van het sap van citrusvruchten, is een commercieel belangrijke, chemische verbinding die gebruikt wordt in een groot aantal voedingsmiddelen (als geur- en smaakstof), parfums, andere cosmetica en in huishoudelijke producten, vooral reinigingsmiddelen. Limoneen wordt ook toegepast in de productie van andere chemicaliën, als oplosmiddel, in industriële ontvettende producten (soms in een concentratie van > 90%), in pleisters met geneesmiddelen om de penetratie in de huid daarvan te bevorderen, in watervrije handreinigers, in stoffen die gebruikt worden bij het maken van histologische en cytologische monsters, en in tabakvervangende producten. Enkele kerngegevens van deze terpeen zijn samengevat in de figuur.

VOORKOMEN IN ETHERISCHE OLIËN

D-limonen is het belangrijkste bestanddeel van door koudepersing verkregen etherische oliën uit de schil van citrusvruchten (mandarijn, sinaasappel, grapefruit, citroen, tangerine, bergamot) die 73 tot 98% limoneen kunnen bevatten

Beschrijving

: Limoneen is de terpeen met de volgende structuurformule



Chemische klasse

: Koolwaterstoffen

IUPAC-naam ^a

: 1-Methyl-4-prop-1-en-2-ylcyclohexene

Synoniemen

: 1,8(9)-*p*-Menthadiene; *p*-mentha-1,8-diene; 1-methyl-4-isopropenyl-1-cyclohexene; dipenteen; cajeputeen

CAS-nummer ^b

: 138-86-3

EC-nummer ^c

: 205-341-0

Merck Index monografie ^d

: 6816

Functies in cosmetica (EU)

: Gebruik voor parfum en aromatische grondstoffen (*perfuming*)

EU cosmeticarestricties

: Limoneen 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 *leave-on*-producten en meer dan 100 p.p.m. (0,01%) in *rinse-off*-producten

Molecuulformule

: C₁₀H₁₆

Figuur. Kerngegevens van limoneen. [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 (<https://echa.europa.eu/nl/information-on-chemicals/ec-inventory>)

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

^e p.p.m.: Parts per million, delen per miljoen

Dermatoloog np, Wapserveen

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

Engelse naam	Nederlandse naam	INCI-naam	Concentratie (min.-max.)
Tangerine oil	Tangerineolie	Citrus tangerina (tangerine) peel oil	81,8% - 97,8%
Sweet orange oil	Zoete sinaasappelolie	Citrus sinensis (Valencia) peel oil expressed	94,7% - 95,7%
Bitter orange oil	Bittere sinaasappelolie	Citrus aurantium amara (bitter orange) peel oil	92,2% - 95,6%
Grapefruit oil	Grapefruitolie	Citrus paradisi (grapefruit) peel oil	81,1% - 95,5%
Mandarin oil	Mandarijolie	Citrus nobilis (mandarin orange) peel oil	64,0% - 76,4%
Lemon oil	Citroenolie	Citrus limon (lemon) peel oil	53,5% - 73,0%
Elemi oil	Elemiolie	Canarium luzonicum gum oil	33,0% - 58,4%
Silver fir oil	Zilversparolie	Abies alba leaf oil	6,1% - 54,7%
Bergamot oil	Bergamotolie	Citrus aurantium bergamia (bergamot) peel oil	31,4% - 45,1%
Pine needle oil	Dennenaaldolie	Pinus sylvestris leaf oil	3,1% - 30,1%
Black pepper oil	Zwarte peperolie	Piper nigrum (pepper) fruit oil	10,2% - 24,7%
Dwarf pine oil	Bergpijnboomolie	Pinus pumilio branch/leaf oil; Pinus mugo leaf oil	0,6% - 24,2%
Spearmint oil	Groene munt/aarmuntolie	Mentha viridis (spearmint) leaf oil	0,4% - 23,7%
Neroli oil	Nerololie	Citrus aurantium amara (bitter orange) flower oil	10,1% - 20,3%
Ravensara oil	Ravensaraolie	Ravensara aromatica leaf oil	0,08% - 19,4%
Olibanum (Frankincense) oil	Wierookolie	Boswellia carterii oil	5,5% - 18,5%
Peppermint oil	Pepermuntolie	Mentha piperita (peppermint) oil	0,3% - 18,5%
Litsea cubeba oil	Litsea cubebaolie	Litsea cubeba fruit oil	6,4% - 15,6%
Angelica root oil	Engelwortelolie	Angelica archangelica root oil	6,4% - 15,0%
Eucalyptus globulus oil	Eucalyptusolie	Eucalyptus globulus leaf/twig oil	4,5% - 12,9%
Cypress oil	Cypresolie	Cupressus sempervirens leaf oil	0,1% - 10,8%
Citronella oil Sri Lanka	Citronellaolie	Cymbopogon nardus (citronella) oil	3,0% - 10,4%
Cajuput oil	Cajuputolie	Melaleuca leucadendron cajuput oil	1,8% - 10,2%

(bergamotolie maximaal 45%). Limoneen is door chemische analyse aangetroffen in 88 van 91 etherische oliën die contactallergie hebben veroorzaakt. [5] In 49 oliën behoort het tot de top 10, de 10 bestanddelen met de hoogste concentraties daarin. In 23 hiervan kan limoneen aanwezig zijn in een concentratie van 10% of meer; deze worden getoond in de tabel met de concentraties die in commerciële etherische oliën van het betreffende type aanwezig kunnen zijn. [5]

COSMETICA EN HUISHOUDELIJKE PRODUCTEN

Limoneen behoort (met linalool) tot de meest gebruikte par-
fumgrondstoffen in consumentenproducten. [1] In een recente studie uit Denemarken bleek limoneen aanwezig te zijn in de helft van 5588 geparfumeerde cosmetica, zoals bleek uit etikettering. [6] In 10 soortgelijke onderzoeken was limoneen genoemd op de ingrediëntenlijst bij 4 tot 78% van de onderzochte cosmetica, en in 5 daarvan bij meer dan de helft. [1] Daarbij moet bedacht worden dat limoneen 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 zal zijn. Inderdaad bleek in een andere Deense studie dat 53% van 88 veel gekochte deodorantia volgens de etikettering limoneen bevatte, maar dat percentage steeg naar 70 toen een (niet op limoneen geselecteerde) subgroep daarvan analytisch werd onderzocht met behulp van gaschromatografie-massaspectrometrie (GC-MS). [7] In bijna alle eerdere studies waarin cosmetica werden geanalyseerd met GC-MS bevatte ten minste 65% daarvan limoneen. [1] Het aantal huishoudelijke producten zoals afwas- en schoonmaakmiddelen dat limoneen bevat, ligt wat lager, in verschil-

lende studies variërend tussen 20 en 40%, ofschoon ook percentages van 67 en 78 zijn gevonden. [1]

CONTACTALLERGIE

Sensibiliserend vermogen

Puur limoneen heeft een zeer gering sensibiliserend vermogen. [1] Beide enantiomeren *R*-(+)- en *S*-(-)-limoneen oxideren echter spontaan bij blootstelling aan de lucht tot oxidatieproducten zoals limoneen-1,2-oxide, limoneenhydroperoxiden, carvon en carveol. De allergeniciteit van limoneen is nauw verbonden aan dit oxidatieproces. De hydroperoxiden (limoneen-1-hydroperoxide, limoneen-2-hydroperoxide) zijn namelijk sterke contactallergenen. [1]

Plakproeven met limoneen

De auteur heeft tien studies gevonden waarin in diverse Europese landen en de Verenigde Staten tussen 1977 en 2017 bij groepen patiënten verdacht van contacteczeem routinematig plakproeven werden gedaan met niet-geoxideerd limoneen in concentraties van 1%, 2%, 3% of 10% in vaseline. De frequentie van positieve reacties varieerde van 0% tot 1,6%, maar negen van de tien scoorden 0,7% of lager. Het gemiddelde was 0,37% en de mediaan 0,15%. [1] In het onderzoek met 0% positieve reacties op pure limoneen werd ook getest met limoneenhydroperoxiden dat 2,8% positieve reacties gaf [8], waaruit blijkt dat testen met niet-geoxideerd limoneen onbetrouwbaar is.

Plakproeven met geoxideerd limoneen en limoneenhydroperoxiden

Al in 1991 is begonnen met het gebruik van geoxideerd limoneenmateriaal voor plakproeven en de auteur vond dertien tot

december 2018 gepubliceerde onderzoeken waarin met deze materialen routinematig is getest. [1] Zowel bij geoxideerd limoneen (2%, 3%, 5%) als bij limoneenhydroperoxiden (0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,5% en 1%) zijn verschillende concentraties gebruikt, alle materialen in vaseline. Vanaf 2011 hebben bijna alle onderzoekers gebruikgemaakt van limoneenhydroperoxiden. [1] In twee *dose-finding*-studies uitgevoerd in Spanje [9] en het Verenigd Koninkrijk [10] zijn patiënten getest met drie concentraties van limoneenhydroperoxiden (0,1%, 0,2% en 0,3%). Met hoger wordende concentraties nam ook het percentage positieve reacties toe en wel van 1,4% en 1,3% met de laagste concentratie (0,1%) tot 5,1% en 5,3% met het 0,3% testmateriaal in respectievelijk de Spaanse en Britse studie. Beide onderzoeksgroepen adviseerden het gebruik van 0,3% limoneenhydroperoxiden voor routinetesten. [9,10] In zeven studies waarin dit materiaal werd gebruikt voor routinetesten varieerden de prevalenties van positieve reacties tussen de 2,5% en 9,4%, met een gemiddelde van 5,3% en een mediaan van 5,0%. [1,9-13] Verreweg het hoogste percentage (9,4%) werd gerapporteerd vanuit Groningen. [11]

In zeven van de dertien studies waarin is getest met geoxideerd limoneen of limoneenhydroperoxiden werden geen (specifieke) gegevens over de relevantie van de positieve reacties genoemd. In de overige onderzoeken varieerde het percentage relevante positieve reacties tussen de 29 en 97. [1,11,12] Producten die allergisch contacteczeem hadden veroorzaakt, werden in slechts drie studies genoemd en waren meestal parfums en andere cosmetica, soms schoonmaakmiddelen, etherische oliën, natte doekjes en voedingsmiddelen. [1,9,13] Ongeveer 70% van de allergische reacties op limoneen ging niet gepaard met positieve plakproeven op de indicatoren voor parfumallergie in de Europese basisserie (parfummix I, parfummix II, Myroxylon pereirae hars [perubalsem], colofonium). [9-12] In een van de onderzoeken ging 33% van zwak-positieve (+)-reacties op limoneenhydroperoxiden gepaard met positieve reacties op een of meer indicatoren. Bij personen met sterk-positieve reacties op limoneenhydroperoxiden (++, +++) reageerde echter 80% op indicatoren. [10]

Belangrijk om te weten, is dat in verschillende studies met limoneenhydroperoxiden 0,3% in vaseline, naast de hoge percentages positieve reacties, ook nog veel dubieus-positieve (?+) (tot 17%) en toxische reacties (*irritant reactions*) (tot 9,8%) zijn gezien. [1,11-13] 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 zeer hoge percentages van reacties die als positief (allergisch) gescoord worden, 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) 0,3% limoneenhydroperoxiden aan de Europese basisserie te hebben voorgesteld [14], zeer korte tijd later adviseerde om gelijktijdig 0,3% en 0,2% limoneenhydroperoxiden te testen in aanvulling op de Europese basisserie "om de interpretatie van plakproefreacties te vergemakkelijken". [15]

ADVIES VOOR DE PRAKTIJK

Limoneenhydroperoxiden lijken, evenals linaloolhydroperoxiden [4], 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, limoneenhydroperoxiden 0,3% en 0,2% in aanvulling op hun routineserie te testen bij alle patiënten met verdenking op contacteczeem (meteen ook linaloolhydroperoxiden 1% en 0,5% bestellen). De interpretatie van 'positieve' reacties kan moeilijk zijn. Met name wanneer er een ?+ (dubieus-positieve) of + (zwak-positieve) reactie is op het 0,3% testmateriaal bij een negatieve reactie op 0,2%, mag niet zonder meer van een contactallergie voor limoneenhydroperoxiden 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 (LyrallTM, aanwezig in de basisserie en in de parfummix II) en linaloolhydroperoxiden, 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 limoneen bevatten.

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 limoneen testmaterialen. Omdat allergie beter reproduceerbaar is dan (zwak) toxische reacties, pleit een hernieuwde ?+- of +-reactie meer voor allergie, zeker wanneer nu ook 0,2% een reactie laat zien. Een ROAT (*Repeated Open Application Test*, het materiaal 2dd aanbrengen in de elleboogplooï gedurende maximaal vier weken) kan zeer verhelderend werken, maar zal in de praktijk, buiten formele onderzoeken, op (begrijpelijke) bezwaren stuiten. Ten slotte is het van belang om te weten dat in ongeveer 8% van de gevallen van allergie voor limoneenhydroperoxiden de positieve reactie pas wordt ontdekt bij aflezing na een week, en dus pas ontstaat na de tweede aflezing op dag 3 of 4. [11] Aflezen van de reacties na een week is dan ook aan te bevelen, hetgeen overigens ook voor diverse andere allergenen geldt.

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.
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. *Contact allergy to and other side effects of fragrances: a brief overview*. *Dermatitis* 2019; geaccepteerd voor publicatie.
4. De Groot AC. Belangrijke nieuwe parfumallergenen. Deel 1: linalool. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2019;29(6):18-21.
5. De Groot AC, Schmidt E. *Essential oils: contact allergy and chemical composition*. Boca Raton, FL, USA: CRC Press, Taylor and Francis Group, 2016.

6. 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.
7. Rastogi SC, Hellerup Jensen G, Johansen JD. Survey and risk assessment of chemical substances in deodorants. Survey of chemical substances in consumer products, No. 86 2007. Danish Ministry of the Environment, Environmental Protection Agency. <https://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2007/978-87-7052-625-8/pdf/978-87-7052-626-5.pdf>
8. Matura M, Goossens A, Bordalo O, et al. Oxidized citrus oil (R-limonene): a frequent skin sensitizer in Europe. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:709-14.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Audrain H, Kenward C, Lovell CR, et al. Allergy to oxidized limonene and linalool is frequent in the U.K. *Br J Dermatol* 2014;171:292-7.
14. 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.
15. Wilkinson M, Gonçalo M, Aerts O, et al. The European baseline series and recommended additions: 2019. *Contact Dermatitis* 2019;80:1-4.

SAMENVATTING

Limoneen en linalool 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 limoneen en linalool 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 limoneen en van linalool 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 limoneen- en linaloolhydroperoxiden 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 tweede deel van *Belangrijke nieuwe parfumallergenen* wordt limoneen besproken; linalool is gepubliceerd in het vorige nummer van dit tijdschrift. [4]

TREFWOORDEN

limoneen – limoneenhydroperoxiden – parfum – parfumgrondstof – contactallergie – allergisch contacteczeem – epicutaan allergologisch onderzoek – plakproeven – Europese basisreeks – cosmetica – huishoudelijke producten

SUMMARY

Limonene and linalool are fragrances 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 infrequently observed. In recent years, however, it has been demonstrated that exposure of limonene and linalool 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 limonene and linalool, 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 recommended to test limonene hydroperoxides and linalool hydroperoxides as an addition to the European baseline series. It should be realized, however, that a number of 'positive' reactions may well be false-positive, irritant responses.

KEYWORDS

limonene – limonene hydroperoxides – perfume – fragrance – contact allergy – allergic contact dermatitis – patch testing – cosmetics – household products

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Anton de Groot

E-mail: antondegroot@planet.nl