

# Contactallergie voor parfumgrondstoffen

## 1. Een overzicht\*

A.C. de Groot

*Correspondentieadres:*  
 Dr. Anton C. de Groot  
 Schipslootweg 5  
 8351 HV Waperveen  
 Telefoon: 0521 320332  
 E-mail: antondegroot@planet.nl  
 www.patchtesting.info

### INLEIDING

In de afgelopen 10-15 jaren is er veel wetenschappelijk onderzoek gedaan naar de rol van parfumgrondstoffen als contactallergenen. Dit heeft geresulteerd in de ontwikkeling van een nieuw mengsel van parfumgrondstoffen voor epicutaan allergologisch onderzoek: de parfummix II. Met dit mengsel, dat onlangs aan de Europese basisserie (*European baseline series*, de nieuwe naam voor *European standard series*, Europese standaardreeks) is toegevoegd, kan allergie voor parfumgrondstoffen bij een aantal allergische patiënten, die niet reageren op de andere indicatoren voor parfummix I, worden aangetoond. Ook hebben nieuwe inzichten geleid tot recente wetgeving in de EU, waardoor de aanwezigheid van 26 parfumgrondstoffen in cosmetica en huishoudelijke producten nu op het product of een label vermeld moet worden (labelling, etikettering). Ten slotte lijkt er in toenemende mate gebruik gemaakt te worden van etherische oliën in parfums, cosmetica, in de aromatherapie en andere artikelen; dit veroorzaakt – niet onverwacht – een stijgend aantal gevallen van contactallergie voor deze plantaardige vluchtige oliën. Deze ontwikkelingen zijn van belang voor het diagnostisch handelen van de dermatoloog en beïnvloeden de adviezen die hij aan allergische patiënten geeft. In een drieluik worden de belangrijkste (nieuwe) aspecten van contactallergie voor parfumgrondstoffen besproken. Deel I – dit artikel – geeft een algemeen overzicht van parfummix I, in deel

2 worden de recente ontwikkelingen behandeld en deel 3 is gewijd aan contactallergie door etherische oliën. Deel 2 en 3 zullen later worden gepubliceerd.

### IS PARFUMALLERGIE BELANGRIJK?

Contactallergie voor parfumgrondstoffen is verre van zeldzaam. In de Deense en Noorse bevolking van 18-69 jaar reageerde 1,6% respectievelijk 1,8% positief op een plakproef met de parfummix I.<sup>1,2</sup> Op basis van dertien studies werd zelfs een gewogen gemiddelde prevalentie van 3,7% in de algemene populatie berekend.<sup>3</sup> Aangezien ook andere parfumgrondstoffen allergische reacties kunnen veroorzaken, die niet door deze mix worden ontdekt, zal het echte percentage nog hoger zijn. Bij patiënten die wegens vermoeden op contacteczeem een dermatoloog consulteren, wordt bij 10-12% een parfummix I vastgesteld (zie onder Diagnostiek). Parfums zijn de oorzakelijke allergenen bij 30-45% van alle gevallen van allergisch contacteczeem door cosmetica.<sup>4,5</sup> Veel patiënten met een positieve plakproef op de parfummix lijden aan (terugkerend) eczeem. Eén op de zes heeft daardoor ziekteverzuim en bijna de helft vindt dat de allergie hun dagelijkse leven negatief beïnvloedt.<sup>6</sup> Parfummix I is dus zeker belangrijk.

### CONTACT MET PARFUMGRONDSTOFFEN

Parfumgrondstoffen worden op grote schaal toegepast en hun aanwezigheid is niet beperkt tot producten die primair gebruikt worden vanwege hun geur, zoals parfum, eau de cologne, eau de toilette, deodorant en aftershave. Nagenoeg alle cosmetica en toiletartikelen bevatten parfumgrondstoffen; zelfs 'ongeparfumeerde' of 'vrij van parfum' producten kunnen een 'maskerende' geurstof of etherische olie bevatten.<sup>7</sup> Parfums komen voor in huishoudelijke producten zoals (af)wasmiddelen, schoonmaakmiddelen, wasverzachter, was-, poets- en oplosmiddelen,<sup>8</sup> in industriële producten, in

\* In dit artikel wordt – om aansluiting met de internationale literatuur te vergemakkelijken – voor de namen van parfumgrondstoffen gebruikgemaakt van INCI-nomenclatuur (*International Nomenclature Cosmetic Ingredient*) en – indien geen INCI-namen voorhanden zijn – die van de Europese CosIng database (<http://ec.europa.eu/enterprise/cosmetics/cosing>).

papier en papierproducten (luiers, gezichtstissues, vochtig toiletpapier, schoonmaakdoekjes), in stoffen en kleding, vooral na het wassen of na behandeling met een wasverzachter (ofschoon dit nooit resulteert in allergische reacties<sup>9</sup>), in geneesmiddelen voor lokaal gebruik<sup>10</sup> en in luchtverfrissings- en ventilatiesystemen. Synthetische parfumgrondstoffen worden in voeding gebruikt als smaak- en geurstoffen en natuurlijke aromatische stoffen. Zo worden kaneel, kruidnagel en vanille toegevoegd aan voedsel, frisdranken, hoestdrankjes, kauwgum, snoep, ijs en tabak. Eigenlijk komt vrijwel iedereen dagelijks met parfumgrondstoffen in contact.

### KLINISCH BEELD VAN CONTACTALLERGIE VOOR PARFUMGRONDSTOFFEN

Contactallergie voor parfumgrondstoffen (zoals aangetoond door plakproeven) komt vooral voor bij vrouwen met eczeem van het gezicht en de handen. Zij hebben vaak in het verleden een huiduitslag gehad van een parfum of deodorant.<sup>11</sup> Een meta-analyse suggereerde een (zwakke) associatie tussen allergie voor parfumgrondstoffen en handeczeem,<sup>12</sup> maar dit wordt niet in alle studies gezien.<sup>13</sup> Mogelijk hebben veel patiënten eerst atopisch of ortho-ergisch handeczeem, dat later gecompliceerd wordt door contactallergie voor parfumgrondstoffen in producten voor behandeling of preventie van het eczeem (handcrème, handlotion) of door andere geparfumeerde producten. Er zijn weinig gedetailleerde beschrijvingen,<sup>14</sup> maar het is te verwachten dat eczeem door parfummallergie zich veelal uit in de hals, achter de oren, op het coeur en onder de oksels, omdat deze plaatsen blootgesteld worden aan producten met relatief hoge concentraties geurstoffen. De dunnere huid van het gezicht en de oogleden zal gevoelig zijn voor het ontwikkelen van contactallergie door parfumgrondstoffen in huidverzorgingsproducten, decoratieve cosmetica en reinigende middelen, en door verspreiding van allergenen door de lucht (*airborne contact dermatitis*, aërogeen contact). Microtrauma's door het scheren bevorderen het ontstaan van (foto)contactallergie door aftershaves. De meeste reacties zouden erythemateus zijn en kunnen lijken op nummulair eczeem, seborroïsch eczeem, sycosis barbae of lupus erythematoses.<sup>14</sup> Acutere beelden met papels, vesikels en natten komt incidenteel voor. Laesies in de elleboogplooien en knieholtes kunnen verward worden met atopisch eczeem. Eczeem door parfum en eau de toilette neigt tot een streperig aspect. Acrovesiculeuze reacties worden toegeschreven aan kruiden en geur- en smaakstoffen in voeding en dranken. Atopisch eczeem, periaanaal eczeem en eczeem gelokaliseerd aan de vulva kunnen gecompliceerd worden door parfummallergie. Iatrogen allergisch contacteczeem is het gevolg van parfumgrondstoffen en etherische oliën in topicale farmaceutica.<sup>10</sup>

### DIAGNOSTIEK

Tot ongeveer dertig jaar geleden bevatte de Europese basisserie geen parfummallergenen, maar alleen

*Myroxylon pereirae* (Perubalsem) en colofonium als zogenaamde indicatoren voor parfummallergie. Een positieve reactie op een of beide wees op de mogelijkheid van parfummallergie: beide substanties bevatten namelijk een groot aantal stoffen die ook in parfums gebruikt worden.<sup>15,16</sup> Aan het eind van de jaren zeventig van de vorige eeuw werd daar de parfummix aan toegevoegd. Deze mix bevat acht parfumgrondstoffen in een concentratie van 1% in vaseline, te weten amylicinnamal ( $\alpha$ -amylicinnamic aldehyde), cinnamal (cinnamic aldehyde), cinnamylalcohol, eugenol, *Evernia prunastri* (*oakmoss absolute*), geraniol, hydroxycitronellal en iso-eugenol. Aan het testmengsel is sorbitansesquioleaat toegevoegd als emulgator. Geschat wordt dat deze parfummix, die tegenwoordig parfummix I (*fragrance mix I*) heet, ongeveer 50-80% van alle gevallen van parfummallergie detecteert.<sup>11</sup> De frequentie van positieve reacties op de mix varieert wereldwijd van 6 tot bijna 18%<sup>17</sup> en buiten de Verenigde Staten is de parfummix na nikkel het belangrijkste allergeen.<sup>18</sup> De hoogste frequenties van positieve reacties werden gezien in de tweede helft van de jaren negentig van de vorige eeuw (9,7% in Europa<sup>19</sup>), maar sindsdien neemt de prevalentie in verschillende Europese landen af.<sup>13,20-22</sup> Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een verandering in de samenstelling van parfums,<sup>23</sup> waarbij de individuele nieuwe contactallergie veroorzakende geurstoffen niet door de parfummix I worden gedetecteerd.

De parfummix I, ofschoon zeer nuttig, is verre van ideaal. Hij veroorzaakt irritatiereacties, fout-negatieve reacties (positieve reactie op een of meer van de bestanddelen, maar een negatieve reactie op de mix) en spoort 20-50% van de parfummallergieën niet op. Bovendien komt het regelmatig voor dat een patiënt een positieve reactie heeft op de mix zelf, maar een negatieve reactie op de bestanddelen. Dit fenomeen, wanneer we ervan uitgaan dat de reactie op de mix niet fout-positief (irritatief) is geweest, blijft tot op heden onverklaard.<sup>24</sup> Ook komt het incidenteel voor dat patiënten door het testen met de mix allergisch worden (actieve sensibilisatie, *patch test sensitization*).<sup>25</sup> Ten slotte kan sorbitansesquioleaat in de mix een allergische reactie veroorzaken. Daarom moet deze stof routinematig meegetest worden (wat waarschijnlijk lang niet iedereen doet) om te voorkomen dat een positieve reactie daarop als allergie voor parfumgrondstoffen wordt geïnterpreteerd. Bij patiënten die verdacht worden van contactallergie moeten naast de Europese basisserie ook de eigen (geparfumeerde) contactstoffen getest worden. In ongeveer de helft van de gevallen reageren allergische patiënten namelijk wel op hun eigen parfums, deodorants of aftershaves (deze materialen kunnen onverdund getest worden), maar niet op de parfummix I in de basisserie.<sup>26</sup> Wanneer er naast de standaardreeks ook nog andere parfumgrondstoffen getest worden, zullen daarmee meer individuen worden herkend die allergisch zijn voor parfum. Er zijn bijna zestig parfumgrondstoffen (inclusief mengsels en indicatoren) commercieel verkrijgbaar (tabel 1). De parfummix II wordt in deel 2 van dit artikel besproken.

Parfumgrondstof	Leverancier		
	Almirall	Chemo	Brial
Abietic acid	10	10	10
Alantolactone		0,33	
Amyl cinnamal ( $\alpha$ -amylcinnamic aldehyde)	1	2	1
$\alpha$ -Amylcinnamic alcohol	1	5	
Anethole		5	
Anisyl alcohol	1	10% Softisan	
Atranorin		0,1	
Benzaldehyde	5		5
Benzyl alcohol	1	10% Softisan	1
Benzyl benzoate	1	10	5
Benzyl cinnamate	5	10	5
Benzyl salicylate	1	10	1
Butylphenyl methylpropional (Lilial®, <i>p</i> -tert-butyl- $\alpha$ -methylhydrocinnamic aldehyde)	10	10	
Carvone		5	5
Cinnamal (cinnamic aldehyde)	1	1	1
Cinnamyl alcohol	1	2	1
Citral	2	2	
Citronellal			2
Citronellol	1	1	
Colophonium (rosin)*	20	20	20
Coumarin	5	5	1
Dipentene (d,l- (R-S)-limonene)	2	1	
Eugenol	1	2	1
<i>Evernia furfuracea</i> (tree moss)	1	1	
<i>Evernia prunastri</i> (oak moss absolute)	1	2	1
Evernic acid		0,1	
Farnesol	5	5	
Geraniol	1	2	1
Hexyl cinnamal ( $\alpha$ -hexylcinnamic aldehyde)	10	10	
Hydroabietyl alcohol (Abitol®)	10	10	
Hydroxycitronellal	1	2	1
Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyrall®)	5	5	
Isoeugenol	1	2	1
$\alpha$ -Isomethyl ionone ( $\gamma$ -methylionone)	1	10	
Lichen acid mix (atranorin, evernic acid, usnic acid)*		0,3	
d-Limonene		10	2
Linalool	10	10	
Menthol	1	2	1
Methyl anthranilate		5	
Methylcoumarin		1	
Methyl-2-octynoate (methyl heptine carbonate)	1	0,2	
Methyl salicylate			2
Musk ambrette			5
Musk ketone		1	
Musk mix (xylene, moskene, ketone)*		3	
Musk moskene		1	
Musk xylene		1	
<i>Myroxylon pereirae</i> (Balsam of Peru)*	25	25	25
Parfummix I (cinnamyl alcohol, cinnamal, hydroxycitronellal, amyl cinnamal, geraniol, eugenol, isoeugenol, <i>Evernia prunastri</i> )*	8	8	8

Parfumgrondstof	Leverancier		
	Almirall	Chemo	Brial
Parfummix II (citral, citronellol, coumarin, farnesol, hexyl cinnamal, hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyrall))*	14	14	14
Perfume mix (cinnamyl alcohol, cinnamal, hydroxycitronellal, eugenol, isoeugenol, geraniol)*		6	
Phenyl salicylate		1	1
α-Pinene			15
Propolis*	10	10	10
Salicylaldehyde	2		2
Sesquiterpene lactone mix (alantolactone, costunolide, dehydrocostus lactone)*	0,1	0,1	0,1
Trimethyl benzene propanol (Majantol®)	5		5
Usnic acid	0,1	0,1	0,1
Vanillin	10	10	10

Tabel 1. Commercieel verkrijgbare parfumgrondstoffen voor plakproeven.

Concentraties in gewichtspercenten; vehiculum is vaseline (petrolatum), tenzij anders aangegeven.

\* Geen parfumgrondstof per se, maar een mengsel of indicatorsubstantie

Almirall [www.almirall.de](http://www.almirall.de); Chemo [www.chemotechnique.se](http://www.chemotechnique.se); Brial [www.brial.com](http://www.brial.com)

## KLINISCHE RELEVANTIE VAN EEN POSITIEVE REACTIE OP DE PARFUMMIX

Net als bij alle andere allergenen moet de bevestiging van een positieve plakproef op de parfummix gevolgd worden door het evalueren van de relevantie ervan, dat wil zeggen in hoeverre het eczeem waarmee de patiënt kwam (geheel of gedeeltelijk) veroorzaakt wordt door parfumallergie. Vaak is er echter geen duidelijke correlatie en veel patiënten kunnen parfums en geparfumeerde producten probleemloos gebruiken. Ongeveer de helft van de mensen met een reactie op de parfummix heeft (anamnestisch) nooit een reactie op cosmetische producten gehad. Dit kan soms het gevolg zijn van een fout-positieve reactie op de mix. Een alternatieve mogelijkheid is dat het oorzakelijke allergeen uit de mix niet aanwezig is in de producten die de patiënt gebruikt of in een zodanig lage concentratie dat het geen klinisch zichtbare allergische huidreacties zal induceren. In diverse studies zijn percentages klinische relevantie aangegeven, maar criteria daarvoor werden zelden gegeven. Wanneer de patiënt ook een reactie heeft op één of meer van zijn eigen parfums of geparfumeerde producten, is de relevantie soms gemakkelijk vast te stellen.<sup>26</sup> Wanneer er tevens andere parfumgrondstoffen reageren en/of er reacties zijn op de indicatoren *Myroxylon pereirae* of colophonium, pleit dat voor een relevante reactie. Sterk positieve reacties zijn veel vaker relevant dan een zwakker positieve of dubieuze reactie (?+ 25%, + 40%, ++/+++ >70%<sup>27</sup>).

Wanneer een hernieuwde test met de parfummix opnieuw positief uitvalt, stijgt de kans op een relevante reactie sterk.<sup>27</sup> Ook een positieve ROAT (repeated open application test, 2 dd gedurende minimaal veertien dagen in de elleboogplooi aanbrengen) met de mix of parfumgrondstoffen maakt relevantie waarschijnlijker. Naar schatting zal 45-65% van

alle reacties op de parfummix relevant blijken te zijn.<sup>28</sup> Bepaling daarvan wordt bemoeilijkt doordat de patiënten met zo veel verschillende producten in contact komen, doordat een parfum wel uit tweehonderd parfumgrondstoffen kan bestaan en doordat er tot voor kort geen gegevens beschikbaar waren over de aan- of afwezigheid van individuele parfumgrondstoffen in cosmetica en andere producten. Doorgaans wordt dan ook aan de patiënt het advies gegeven om alle geparfumeerde producten te vermijden. Door de recente EU-wetgeving, die in deel 2 besproken zal worden, is aan deze onwenselijke situatie gelukkig een einde gekomen.

## WELKE PARFUMGRONDSTOFFEN VEROORZAKEN CONTACTALLERGIE?

Van de ingrediënten in de parfummix worden de meeste reacties veroorzaakt door *Evernia prunastri* (oak moss), iso-eugenol, cinnamal en hydroxycitronellal.<sup>20,29</sup> Onder de meer dan honderd bestanddelen die zijn geïdentificeerd in oak moss, zijn atranol en chloroatranol de sterkste allergenen.<sup>30</sup> Deze stoffen, die al in zeer lage concentraties (enkele ppm's) contactallergie kunnen induceren, zijn in veel parfums in aanzienlijke hoeveelheden aangetroffen.<sup>31</sup> Een allergeen dat recent veel allergische reacties veroorzaakt, is hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyrall®). Ook *Evernia furfuracea* (tree moss), citral, farnesol en citronellol zijn relatief nieuwe allergenen. Deze worden verder besproken in deel 2: Nieuwe ontwikkelingen. In tabel 2 wordt een overzicht gegeven van alle parfumgrondstoffen die contactallergie hebben veroorzaakt. Een aantal daarvan heeft alleen een positieve plakproef gegeven bij routinematig testen, zonder dat de relevantie daarvan is aangetoond – met andere woorden: ze hebben contactallergie veroorzaakt, maar niet noodzakelijkerwijs allergisch contacteczeem.

Naam van de parfumgrondstof	Chemical Abstract Service (CAS)	Test conc. & vehiculum (33)	Aanvullende literatuur
Abietic acid	514-10-3	Zie tabel 1	
Acetylcedrene (Vertofix®)	32388-55-9	1-5% pet	
5-Acetyl-1,1,2,3,3,6-hexamethylindan (Phantolide®)	15323-35-0	3% pet	
6-Acetyl-1,1,2,4,4,7-hexamethyltetralin (Fixolide®)	1506-02-1	3% pet	
Alantolactone	546-43-0	Zie tabel 1	
Amyl cinnamal ( $\alpha$ -amylcinnamic aldehyde)	122-40-7	Zie tabel 1	34, 35
Amyl cinnamate	3487-99-8	8% pet	
Amyl cinnamic alcohol	101-85-9	Zie tabel 1	34, 35
Amyl salicylate	2050-08-0	5% pet	
Anethole	104-46-1	Zie tabel 1	
Anisyl alcohol	105-13-5	Zie tabel 1	34, 35
Anisylidene acetone	943-88-4	2% pet	
Aromadendrene (in <i>tea tree oil</i> )	489-39-4	5% DEP	36
Ascaridol (in <i>tea tree oil</i> )	512-85-6	10% DEP	36
Atranorin (in <i>oak moss</i> )	479-20-9	Zie tabel 1	
Benzaldehyde	100-52-7	Zie tabel 1	37
Benzyl acetate	140-11-4 ; 101-41-7	5% pet	
Benzyl alcohol	100-51-6	Zie tabel 1	10, 34, 35, 38
Benzyl benzoate	120-51-4	Zie tabel 1	34, 35
Benzyl cinnamate	103-41-3	Zie tabel 1	34, 35
Benzylidene acetone	122-57-6	0,5% pet	
Benzyl salicylate	118-58-1	Zie tabel 1	34, 35
Butylphenyl methylpropional (Lilial®)	80-54-6	Zie tabel 1	34, 35
Camphor	76-22-2	10% pet	37
Carvacrol (isothymol)	499-75-2	5% pet	
d- and l-Carvone	218-827-2 (d-); 6485-40-1 (l-)	Zie tabel 1	36
$\beta$ -Caryophyllene	87-44-5	5% pet	39, 40
Cedrol methyl ether (cedramber)	19870-74-7	5% pet	
Cinnamal (cinnamic aldehyde, cinnamaldehyde)	104-55-2	Zie tabel 1	29, 34, 35
Cinnamyl alcohol (cinnamic alcohol)	203-212-3	Zie tabel 1	29, 34, 35
Cinnamyl benzoate	5320-75-2	5% pet	
Cinnamyl cinnamate	122-69-0	5% pet	
Citral	5392-40-5	Zie tabel 1	34, 35, 41
Citronellal	106-23-0	Zie tabel 1	
Citronellol	106-22-9	Zie tabel 1	34, 35
Coumarin	91-64-5	Zie tabel 1	34, 35
Cuminaldehyde	122-03-2	5% pet	
Cyclohexyl acetate	622-45-7	5% pet	42
Cyclopentadecanone	502-72-7	5% pet	43
$\alpha$ - en $\beta$ -Damascone	23726-94-5; 43052-87-5 ( $\alpha$ )	2x0,1% pet	39, 44
Dehydroisoeugenol		Test ylang -ylang oil	
Diethyl maleate	141-05-9	2% pet	
Diffraactaic acid (in <i>oak moss</i> )		0,1-1% pet	
Dihydrocoumarin	119-84-6	5% pet	
Dihydro pentamethylindanone (Cashmeran®)	33704-61-9	5% pet	
Dimethyl citraconate	617-54-9	10% pet	
3,7-Dimethyl-7-methoxyoctan-2-ol (Osyrol®)	41890-92-0	?	42
Dimethyltetrahydrobenzaldehyde (isomer mixture)	68737-61-1	5% pet	43
DMBCA (dimethylbenzyl carbinyl acetate)	151-05-3	3% pet	
Ebanol (3-Methyl-5-(2,2,3-trimethyl-3-cyclopenten-1-yl)-4-penten-2-ol)	67801-20-1	5% pet	45
Ethyl anisate	94-30-4	4% pet	
Ethylene dodecanedioate	54982-83-1	5% pet	42

Naam van de parfümgrondstof	Chemical Abstract Service (CAS)	Test conc. & vehiculum (33)	Aanvullende literatuur
Eucalyptol (1,8-cineole, cajepulol)	470-82-6	5% pet	
Eugenol	97-53-0	Zie tabel 1	29, 34, 35
<i>Evernia furfuracea</i> (tree moss)	90028-67-4	Zie tabel 1	34, 35
<i>Evernia prunastri</i> (oak moss)	90028-68-5	Zie tabel 1	34, 35
Evernic acid (in oak moss)	537-09-7	Zie tabel 1	
Farnesol	4602-84-0	Zie tabel 1	34, 35, 46
Fumarprotocetraric acid (in oak moss)		0,1% pet	
Galbanum resin ( <i>Ferula galbaniflua</i> gum)	93165-40-3	2% pet	
Geranial	141-27-5	1-5% pet	
Geraniol	106-24-1	Zie tabel 1	34, 35
Heliotropine (piperonal)	120-57-0	5% pet	39
Hexadecanolactone (hexadecanolide)	109-29-5	5% pet	43, 45
$\Omega$ -6-hexadecenlactone	7779-50-2	5% pet	43
Hexamethylindanopyran (Galaxolide®)	1222-05-5	5-15% pet	45
Cis-3-Hexenyl salicylate	65405-77-8	3% pet	47
Hexyl cinnamal ( $\alpha$ -Hexylcinnamic aldehyde)	101-86-0	Zie tabel 1	34, 35
Hexyl salicylate	6259-76-3	12% pet	
Hydroabietyl alcohol (Abitol®, dihydroabietyl alcohol)	13393-93-6	Zie tabel 1	
Hydroxycitronellal	107-74-4	Zie tabel 1	34, 35
Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyrall®)	31906-04-4; 51414-25-6	Zie tabel 1	34, 35, 48-50
Ionone (irisone)	8013-90-9; 79-77-6	8% pet	10
Isobornyl cyclohexanol ( <i>synthetic sandalwood</i> )	68877-29-2	2% pet	
Isoeugenol	97-54-1	Zie tabel 1	29, 34, 35, 51
trans-Isoeugenol	97-54-1	1% pet	52
Isoeugenyl acetate	93-29-8	1,3% pet	52
Isoeugenyl benzoate		1,6% pet	52
Isoeugenyl benzyl ether (benzyl isoeugenol)	120-11-6	1,5% pet	52
Isoeugenyl methyl ether (methyl isoeugenol)	93-16-3	1,1-5% pet	42, 52
Isoeugenyl phenylacetate	120-24-1	1,7% pet	52
Isolongifolene ketone	33407-62-4	5% pet	43
$\alpha$ -Isomethyl ionone ( $\gamma$ -methylionone)	127-51-5	Zie tabel 1	34, 35, 45
Isopulegol	7786-67-6; 89-79-2	5% pet	
Ledene (viridiflorene) in <i>tea tree oil</i>	21747-46-6	10% DEP / 5% pet	36
Ligustral ((methyl-(2,4(3,5)-dimethyl-3-cyclohexen-1-yl)-methylene anthranilate)	68039-49-6	5% pet	
Limonene d-, d,l- (dipentene)	5989-27-5 (d-); 138-86-3 (d,l-)	Zie tabel 1 (limonene, dipentene)	34, 35, 53
Linalool	78-70-6	Zie tabel 1	34, 40, 54, 55
Linalyl acetate	115-95-7	4% pet	54
Menthol	1490-04-6; 2216-51-5; 89-78-1; 15356-70-4	Zie tabel 1	10
o-Methoxycinnamic aldehyde	1504-74-1	4% pet	
Methoxycitronellal	3613-30-7	10% pet	
Methyl anisate	121-98-2	4% pet	
Methyl anthranilate	134-20-3	Zie tabel 1	
$\alpha$ -Methyl-1,3-benzodioxole-5-propanal (Helional®)	1205-17-0	5% pet	
Methylcoumarin	92-48-8 (6-); 2445-83-2 (7-)	Zie tabel 1	
Methyldihydrojasmonate (Hedione®)	2630-39-9	5% pet	39
Methyleugenol	93-15-2	5% pet	42
Methylionantheme		0,04% alc.	
6-Methyl- $\alpha$ -ionone ( $\alpha$ -Irone)	79-69-6	10% pet	39
Methyl octine carbonate	111-80-8	1% MEK	
Methyl-2-octynoate (methyl heptine carbonate)	111-12-6	Zie tabel 1	34, 35
Methyl salicylate	119-36-8	Zie tabel 1	



Naam van de parfumgrondstof	Chemical Abstract Service (CAS)	Test conc. & vehiculum (33)	Aanvullende literatuur
3-Methyl-5-(2,2,3-trimethyl-3-cyclopenten-1-yl)pent-4-en-2-ol	67801-20-1	5% pet	43
Musk ambrette	201-493-7	Zie tabel 1	
Musk ketone	81-14-1	Zie tabel 1	
Musk moskene (moskene)	116-66-5	Zie tabel 1	
Musk tibetene	145-39-1	2-5% pet	
Musk xylene	81-15-2	Zie tabel 1	
Myrcene (in tea tree oil)	123-35-3	5% DEP	36
Neral	106-26-3	2% pet	
Nerol (cis-3,7-dimethyl-2,6-octadien-1-ol)	106-25-2	5% pet	42
Nopyl acetate	128-51-8	10% pet	
1-(1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydro-2,3,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl)ethanone	54464-57-2	5% pet	43
α-Phellandrene (in tea tree oil)	99-83-2	5% DEP	36
Phenethyl alcohol (phenylethyl alcohol)	60-12-8	5% pet	
Phenylacetaldehyde	122-78-1	0,5-2% pet	56
3-Phenyl-1-propanol	122-97-4	5% pet	42
Phenyl salicylate	118-55-8	Zie tabel 1	
Physodic/physodalic acid (in oak moss)		0,1% pet	
α-Pinene	80-56-8	Zie tabel 1	
β-Pinene	127-91-3	15% pet	
Propylidene phthalide	17369-59-4	2% pet	
Rhodinol (mengsel van 1-citronellol en geraniol)	6812-78-8	3% pet	
Sabinene (in tea tree oil)	3387-41-5	5% DEP	36
Salicylaldehyde	90-02-8	Zie tabel 1	
Sandalore (5-(2,2,3-trimethyl-3-cyclopentenyl)-3-methylpentan-2-ol)	65113-99-7	5% pet	
Sandela (isobornyl cyclohexanol + 3-trans-isocamphyl cyclohexanol)	70955-71-4	5% pet	
Santalol	11031-45-1; 115-71-9 (α-); 77-42-9 (β-)	2-5% pet	43
Stictic acid (in oak moss)		0,1% pet	
Styryl acetate (in publicatie 'styrol acetate', onbekende samenstelling)	10521-96-7	1% pet	37
α-Terpinene (in tea tree oil)	99-86-5	5% DEP	36
Terpinen-4-ol (in tea tree oil)	562-74-3	10% DEP	36
α-Terpineol	10482-56-1; 98-55-5	5% pet	
Terpinolene (in tea tree oil)	586-62-9	10% DEP /pet	36
1,1,6,7-Tetramethyl-6-acetyl decalene (isomers) (Iso E Super®)	54464-57-2; 68155-66-8; 68155-67-9	1-5% pet	
Thymol	89-83-8	1% pet	
1,2,4-Trihydroxy menthane (in tea tree oil)		5% pet	36
Trimethyl benzene propanol (Majantol®, 2,2-dimethyl-3-(3-ethylphenyl)propanol)	103694-68-4	Zie tabel 1	42, 57
2,4,6-Trimethyl-4-phenyl-1,3-dioxane (Floropal®)	5182-36-5	5% pet	
Usnic acid (in oak moss)	125-46-2	Zie tabel 1	
Vanillin	121-33-5	Zie tabel 1	
Verdyl acetate (tricyclodecen-4-yl 8-acetate, Cyclacet®)	2500-83-6; 5413-60-5	5% pet	

Tabel 2. Parfumgrondstoffen die contactallergie hebben veroorzaakt.

Alc: alcohol; DEP: diethyl phthalate; Pet: petrolatum; MEK: methyl ethyl ketone

Bronnen: De Groot et al. 1997;<sup>28</sup> De Groot et al. 2000<sup>32</sup>

## BEROEPSCONTACTALLERGIE DOOR PARFUMS

Er is weinig gepubliceerd over contactallergie door beroepsmatig contact met parfums. Men zou verwachten dat vooral mensen die werken in de parfum- en de cosmetische industrie, kappers en schoonheidsspecialistes een verhoogd risico lopen op parfumallergie. In een parfumbabriek in Duitsland – waar een zeer slechte bedrijfshygiëne werd geconstateerd – bleken achttien van 26 vrouwen die parfumflesjes vulden, de vernevelaar plaatsten en uitprobeerden, gesensibiliseerd voor één of meer parfumgrondstoffen. Slechts zes van hen hadden ook daadwerkelijk eczeem van de handen, de onderarmen en het gelaat (aërogeen contact).<sup>37</sup> In een andere Duitse studie hadden massagetherapeuten en fysiotherapeuten het hoogste risico op parfumallergie, waarschijnlijk door contact met etherische oliën (wordt in deel 3 besproken).<sup>38</sup> Bij kappers is de frequentie van allergie voor de parfummix niet hoger dan in de algemene dermatologische populatie die plakproeven ondergaat.<sup>12</sup> Handeczeem wordt regelmatig (mede) veroorzaakt door de beroepssituatie (kappers, huisvrouwen – strikt genomen geen ‘beroep’ in de zin van betaald werk –, horecapersoneel, werkers in de gezondheidszorg, schoonmaakpersoneel); het wordt ook vaak gezien bij patiënten met een reactie op de parfummix. Dit handeczeem wordt echter zelden alleen veroorzaakt door parfumallergie. Meestal is er eerst sprake van ortho-ergisch of atopisch handeczeem, waarbij secundaire sensibilisatie optreedt voor parfumgrondstoffen en verergering van het eczeem door parfums in crèmes en lotions die gebruikt worden om het eczeem te voorkomen of te verbeteren, of door parfums in schoonmaakmiddelen, afwasmiddelen en dergelijke. Er zijn verschillende casuïstische mededelingen over eczeem door een parfum bevattende contactstof in de beroepssituatie. Ook kunnen geurstoffen, smaakstoffen en kruiden allergie veroorzaken bij bakkers, koks, en werkers in de catering en in de voedingsmiddelenindustrie.<sup>59</sup> In geen enkele professie zijn parfumgrondstoffen echter belangrijke beroepsallergenen en zelden zijn ze de enige oorzaak van eczeem.<sup>28,32</sup>

## LITERATUUR

- Dotterud LK, Smith-Sivertsen T. Allergic contact sensitization in the general adult population: a population-based study from Northern Norway. *Contact Dermatitis* 2007;56:10-15.
- Thyssen JP, Linneberg A, Menné T, Nielsen NH, Johansen JD. The prevalence and morbidity of sensitization to fragrance mix I in the general population. *Br J Dermatol* 2009;161:95-101.
- Thyssen JP, Menné T, Linneberg A, Johansen JD. Contact sensitization to fragrances in the general population: a Koch's approach may reveal the burden of disease. *Br J Dermatol* 2009;160:729-35.
- Adams RM, Maibach HI. A five-year study of cosmetic reactions. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:1062-9.
- De Groot AC, Bruynzeel DP, Bos JD, et al. The allergens in cosmetics. *Arch Dermatol* 1988;124:1525-9.
- Hovmand Lysdal S, Johansen JD. Fragrance contact allergic patients: strategies for use of cosmetic products and perceived impact on life situation. *Contact Dermatitis* 2009;61:320-4.
- Nardelli A, Thijs L, Janssen K, Goossens A. Rosa centifolia in a 'non-scented' body lotion as cause of allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2009;61:306-9.
- Magnano M, Silvani S, Vincenzi C, Nino M, Tosti A. Contact allergens and irritants in household washing and cleaning products. *Contact Dermatitis* 2009;61:337-41.
- Corea NV, Basketter DA, Clapp C, et al. Fragrance allergy: assessing the risk from washed fabrics. *Contact Dermatitis* 2006;55:48-53.
- Nardelli A, D'Hooge E, Drieghe J, Dooms M, Goossens A. Allergic contact dermatitis from fragrance components in specific topical pharmaceutical products in Belgium. *Contact Dermatitis* 2009;60:303-13.
- Johansen JD. Fragrance contact allergy: a clinical review. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:789-98.
- Heydorn S, Menné T, Johansen JD. Fragrance allergy and hand eczema – a review. *Contact Dermatitis* 2003;48:59-66.
- Nardelli A, Carbonez A, Ottoy W, et al. Frequency of and trends in fragrance allergy over a 15-year period. *Contact Dermatitis* 2008;58:134-41.
- Meynadier J-M, Meynadier J, Peyron J-L, Peyron L. Formes cliniques des manifestations cutanées d'allergie aux parfums. *Ann Dermatol Venereol* 1986;113:31-9.
- Downs AMR, Sansom JE. Colophony allergy: a review. *Contact Dermatitis* 1999;41:305-10.
- Hausen BM. Contact allergy to Balsam of Peru. II. Patch test results in 102 patients with selected Balsam of Peru constituents. *Am J Contact Dermat* 2001;12:98-102.
- Landeck L, Gonzalez E, Baden LA, Neumann K, Schalock PC. Contact sensitization by age group in adults: Patch-test data from the Massachusetts General Hospital, 1996 to 2006. *Dermatitis* 2009;20:287-91.
- ESSCA Writing Group. The European Surveillance System of Contact Allergies (ESSCA): results of patch testing the standard series, 2004. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:174-81.
- Bruynzeel DP, Diepgen TL, Andersen KE, et al, on behalf of the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group (EECDRG). Monitoring the European standard series in 10 centres 1996–2000. *Contact Dermatitis* 2005;53:146-52.
- Schnuch A, Lessmann H, Geier J, Frosch P J, Uter W. Contact allergy to fragrances: frequencies of sensitization from 1996 to 2002. Results of the IVDK. *Contact Dermatitis* 2004;50:65-76.
- Thyssen JP, Carlsen BC, Menné T, Johansen JD. Trends of contact allergy to fragrance mix I and *Myroxylon pereirae* among Danish eczema patients



tested between 1985 and 2007. *Contact Dermatitis* 2008;59:238-44.

22. Uter W, Räämsch C, Aberer W, et al. The European baseline series in 10 European Countries, 2005/2006; Results of the European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA). *Contact Dermatitis* 2009;61:31-8.
23. Rastogi SC, Menné T, Johansen JD. The composition of fine fragrances is changing. *Contact Dermatitis* 2003;48:130-2.
24. Buckley DA, Wakelin SH, Seed PT, et al. The frequency of fragrance allergy in a patch-test population over a 17-year period. *Br J Dermatol* 2000;142:203-4.
25. White JML, McFadden JP, White IR. A review of 241 subjects who were patch tested twice: could fragrance mix I cause active sensitization? *Br J Dermatol* 2008;158:518-21.
26. Uter W, Geier J, Schnuch A, Frosch P J. Patch test results with patients' own perfumes, deodorants and shaving lotions: results of the IVDK 1998-2002. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:374-9.
27. Devos SA, Constandt L, Tupker RA, et al. Relevance of positive patch-test reactions to fragrance mix. *Am J Contact Dermat* 2008;19:43-7.
28. De Groot AC, Frosch PJ. Adverse reactions to fragrances. A clinical review. *Contact Dermatitis* 1997;36:57-86.
29. Buckley DA, Basketter DA, Smith Pease CK, et al. Simultaneous sensitivity to fragrances. *Br J Dermatol* 2006;154:885-8.
30. Johansen JD, Bernard G, Giménez-Arnau E, Lepoittevin J P, Bruze M, Andersen K E. Comparison of elicitation potential of chloroatranol and atranol - 2 allergens in oak moss absolute. *Contact Dermatitis* 2006;54:192-5.
31. Rastogi S C, Bossi R, Johansen J D, et al. Content of oak moss allergens atranol and chloroatranol in perfumes and similar products. *Contact Dermatitis* 2004;50:367-70.
32. De Groot AC. Fragrances. In: Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, Maibach HI (eds) *Handbook of occupational dermatology*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2000: 497-508.
33. De Groot AC. *Patch testing*, 3rd edn. Wapserveen: acdegroot publishing, 2008.
34. Schnuch A, Uter W, Geier J, Lessmann H, Frosch PJ. Sensitization to 26 fragrances to be labelled according to current European regulation. *Contact Dermatitis* 2007;57:1-10.
35. Van Oosten E, Schuttelaar M-L, Coenraads PJ. Clinical relevance of positive patch test reactions to the 26 EU-labelled fragrances. *Contact Dermatitis* 2009;61:217-23.
36. Hausen B. Evaluation of the main contact allergens in tea tree oil. *Dermatitis* 2004;15:213-5.
37. Schubert H-J. Skin diseases in workers at a perfume factory. *Contact Dermatitis* 2006;55:81-3.
38. Curry EJ, Warshaw EM. Benzyl alcohol allergy: importance of patch testing with personal products. *Dermatitis* 2005;16:203-8.
39. Frosch P J, Johansen J D, Menné T, et al. Further important sensitizers in patients sensitive to fragrances. I. Reactivity to frequently used chemicals. *Contact Dermatitis* 2002;47:78-85.
40. Matura M, Sköld M, Börje A, et al. Selected oxidized fragrance terpenes are common contact allergens. *Contact Dermatitis* 2005;52:320-8.
41. Heydorn S, Menné T, Andersen KE, et al. Citral a fragrance allergen and irritant. *Contact Dermatitis* 2003;49:32-6.
42. Larsen W, Nakayama H, Fischer T, et al. Fragrance contact dermatitis - a worldwide investigation (Part III). *Contact Dermatitis* 2002;46:141-144.
43. Larsen W, Nakayama H, Fischer T, et al. Fragrance contact dermatitis: a worldwide multi-center investigation (Part II). *Contact Dermatitis* 2001;44:344-6.
44. Giménez-Arnau A, Giménez-Arnau E, Serra-Baldrich E, et al. Principles and methodology for identification of fragrance allergens in consumer products. *Contact Dermatitis* 2002;47:345-52.
45. An S, Lee A-Y, Lee CH, et al. Fragrance contact dermatitis in Korea: a joint study. *Contact Dermatitis* 2005;53:320-3.
46. Schnuch A, Uter W, Geier J, Lessmann H, Frosch PJ. Contact allergy to farnesol in 2021 consecutively patch tested patients. Results of the IVDK. *Contact Dermatitis* 2004;50:117-21.
47. Shaw DW. Allergic contact dermatitis from octisalate and cis-3-hexenyl salicylate. *Dermatitis* 2006;17:152-5.
48. Militello G, James W. Lyrall: a fragrance allergen. *Dermatitis* 2005;16:41-4.
49. Jørgensen PH, Jensen CD, Rastogi S, Andersen KE, Johansen JD. Experimental elicitation with hydroxyisohexyl-3-cyclohexene carboxaldehyde-containing deodorants. *Contact Dermatitis* 2007;56:146-50.
50. Braendstrup P, Johansen JB. Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyrall®) is still a frequent allergen. *Contact Dermatitis* 2008;59:187-8.
51. White JML, White IR, Glendinning A, et al. Frequency of allergic contact dermatitis to isoeugenol is increasing: a review of 3636 patients tested from 2001 to 2005. *Br J Dermatol* 2007;157:580-2.
52. Tanaka S, Royds C, Buckley D, et al. Contact allergy to isoeugenol and its derivatives: problems with allergen substitution. *Contact Dermatitis* 2004;51:288-91.
53. Matura M, Sköld M, Börje A, et al. Not only oxidized R-(+)- but also S-(-)-limonene is a common cause of contact allergy in dermatitis patients in Europe. *Contact Dermatitis* 2006;55:274-9.
54. Hagvall L, Sköld M, Bråred-Christensson J, Börje A, Karlberg A-T. Lavender oil lacks natural protection against autoxidation, forming strong contact allergens on air exposure. *Contact Dermatitis* 2008;59:143-50.
55. Bråred Christensson J, Matura M, Gruberger B, Bruze M, Karlberg A-T. Linalool - a significant contact sensitizer after air exposure. *Contact Dermatitis* 2010;62:32-41.
56. Sanchez-Politta S, Campanelli A, Pashe-Koo F, Saurat J-H, Piletta P. Allergic contact dermatitis to

- phenylacetaldehyde: a forgotten allergen? Contact Dermatitis* 2007;56:171-2.
57. Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ. Majantol® - a new important fragrance allergen. *Contact Dermatitis* 2007;57:48-50.
58. Uter W, Schnuch A, Geier J, Pfahlberg A, Gefeller O. Association between occupation and contact

- allergy to the fragrance mix: a multifactorial analysis of national surveillance data. *Occup Environ Med* 2001;58:392-8.
59. Kanerva L, Estlander T, Jolanki R. Occupational allergic contact dermatitis from spices. *Contact Dermatitis* 1996;35:157-62.

### SAMENVATTING

Dit is het eerste artikel in een drieluik over contactallergie voor parfumgrondstoffen. In dit deel wordt een overzicht gegeven van parfumallergie. Contactallergie voor parfumgrondstoffen komt veel voor, zowel in de algemene bevolking (1,6-3,7%) alsook bij patiënten die wegens verdenking op contacteczeem de dermatoloog bezoeken (10-12%). Geurstoffen komen niet alleen voor in parfums en cosmetica, maar ook in huishoudelijke producten, industriële applicaties, papier en papierproducten, lokale geneesmiddelen, voedsel en dranken en vele andere producten. De meeste patiënten met parfumcontactallergie zijn vrouwen met handeczeem of eczeem in het gezicht. De diagnostiek berust op plakproeven met indicatoren voor parfumallergie en met eigen geparfumeerde producten. Lang niet iedereen met een positieve plakproef heeft last van de allergie. In niet meer dan 45-65% blijkt de reactie relevant te zijn.

Veelvoorkomende parfummallergenen zijn *Evernia prunastri* (oak moss), iso-eugenol, cinnamal en hydroxycitronellal. Recent opkomende allergenen zijn hydroxy-isohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyrall®), *Evernia furfuracea* (tree moss), citral, farnesol en citronellol.

In deel 2 worden nieuwe ontwikkelingen in de diagnostiek van parfumallergie besproken, met name de toevoeging van de nieuwe parfummix II aan de Europese basisserie en de recente wetgeving met betrekking tot etikettering van parfumgrondstoffen op cosmetica en huishoudelijke producten. In deel 3 wordt aandacht besteed aan contactallergie voor etherische oliën.

### TREFWOORDEN

parfum – parfumgrondstof – smaakstof – geurstof – contactallergie – allergisch contacteczeem – plakproeven – epicutaan allergologisch onderzoek – parfummix – etherische olie

### SUMMARY

This is the first of three articles on fragrance contact allergy. In part 1 a general overview of contact allergy to fragrance materials is provided. Perfume allergy is frequent, both in the general population (1.6-3.7%) and in patients seen by the dermatologist for suspected contact dermatitis (10-12%). Fragrant chemicals are not only present in perfumes and cosmetics, but also in household products, industrial applications, paper and paper products, topical pharmaceuticals, foods and drinks and many other products. Most patients with allergy are women with dermatitis of the hands or the face. Diagnostic procedures include patch tests with fragrance indicator allergens and the patient's personal products. Not everyone with a positive patch test suffers from allergic manifestations. Relevance is found in no more than 45-65% of the patients. Frequent allergens include *Evernia prunastri* (oak moss), isoeugenol, cinnamal and hydroxycitronellal. Recent emerging allergens are hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyrall®), *Evernia furfuracea* (tree moss), citral, farnesol and citronellol.

In part 2 new developments will be discussed, notably the introduction of the fragrance mix II into the European baseline series and recent EU legislation on labeling certain fragrances in cosmetic and household products. Part 3 will survey contact allergy to essential oils.

### KEYWORDS

perfume – fragrance – aroma – contact allergy – allergic contact dermatitis – patch tests – fragrance mix

**GEMELDE (FINANCIËLE)  
BELANGENVERSTRENGELING**  
geen