

ECZEMEN EN CONTACTALLERGIEËN

2-methoxymethyl-*p*-phenylene-diamine (ME-PPD) – een nieuw haarverfmolecuul met een verlaagd risico op sensibilisatie

M.L.A. Schuttelaar

M.L.A. Schuttelaar
Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair
Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:
Dr. M.L.A. Schuttelaar
Universitair Medisch Centrum Groningen
Afdeling Dermatologie
Postbus 30.001
9700 RB Groningen
E-mail: m.l.a.schuttelaar@umcg.nl

Het kleuren van haar is populair. Een recente grote Europese cross-sectionele studie bij 10.425 individuen in de algemene bevolking liet zien dat 50,9% ooit het haar had gekleurd en dat 35% dat in de voorafgaande twaalf maanden had gedaan. De prevalentie van de individuen die ooit hun haar verfdien was veel hoger bij vrouwen (81,4%) dan bij mannen (18,5%).¹ Haarverfproducten kunnen bij consumenten ernstige contactallergische reacties geven in het gelaat, op de scalp en in de nek. Bij kapsters veroorzaken ze met name handeczeem.

De meeste onderzoeken naar de prevalentie van contactallergieën zijn gebaseerd op plakproeven die zijn verricht bij patiënten met klachten van eczeem. In de Europese standaardreeks wordt *p*-phenylenediamine (PPD, 1,4-diaminobenzene, CAS no. 106-50-3) sinds vele jaren gebruikt als een indicator voor contactallergie voor haarverfproducten. Recent verscheen een publicatie waarin contactallergieën voor PPD in twaalf landen in Europa werden geëvalueerd over de periode 2002 tot 2012.² De prevalentie van PPD-contactsensibilisatie bij de plakproefpopulatie in Europa voor de hele periode lag rond de 4% en varieerde tussen de twaalf landen van 2,3% tot 5,8%. Deze prevalentie daalde niet over de jaren. Een onderzoek naar contactallergie voor PPD in de

algemene bevolking in vijf Europese landen liet een prevalentie van contactallergie voor PPD van 0,8% zien.¹ Opvallend was dat er geen verschil was in de prevalentie van PPD-allergie tussen de groep die haarverf gebruikte en de groep die dat nooit had gedaan. Ook was er geen verschil in prevalentie tussen vrouwen en mannen. Een zwarte henna tattoo bleek wel een belangrijke risicofactor voor PPD-contactallergie te zijn.¹

ALLERGENEN IN HAARVERF

Permanente haarkleuring is gebaseerd op de oxidatie van *precursors* (*intermediates*) die behoren tot de groepen van *p*-diamines of *p*-aminophenolen door waterstofperoxide, in de aanwezigheid van verschillende *couplers*. De grote gekleurde moleculen die zo ontstaan zijn te groot om door diffusie weer uit het haar te verdwijnen. Hierdoor ontstaat een permanente haarkleuring, die zal blijven bestaan totdat het haar is uitgegroeid. PPD is de meest bekende *precursor* in oxidatieve haarverfproducten en een sterk allergeen. De goede eiwitbindende eigenschappen en het lage molecuulgewicht zorgen ervoor dat PPD gemakkelijk de haarschacht kan penetreren. Toluene-2-5-diamine (TDA, 1,4-diamino-2-methylbenzene, CAS no. 95-70-5; synoniem *p*-toluenediamine, PTD) en *p*-aminophenol (CAS no. 123-30-8) zijn twee andere belangrijk *precursors* die ook sterke allergenen zijn.³

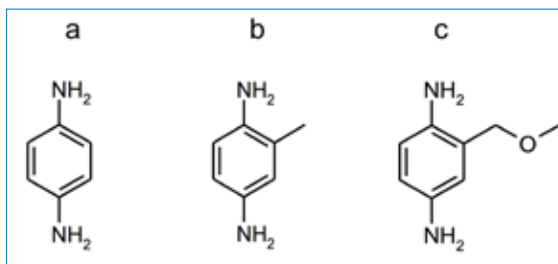
2-METHOXYMETHYL-*P*-PHENYLENEDIAMINE: EEN NIEUW HAARVERFMOLECUUL

Sinds vele jaren doen haarverffabrikanten onderzoek naar haarverfproducten met een gereduceerd sensibilisatierisico. Het doel was om een *precursor* te ontwikkelen die dezelfde kleurkwaliteit kon leveren als PPD of TDA maar met minder allergene eigenschappen. Daarom werd recent 2-methoxymethyl-*p*-

phenylenediamine (ME-PPD, CAS no. 337906-36-2) ontwikkeld.⁴ De introductie van een methoxymethyl-zijtak aan PPD resulteerde in een PPD-derivaat met goede haarkleureigenschappen (figuur 1.) ME-PPD werd ontwikkeld ter preventie van sensibilisatie bij individuen die beginnen met het kleuren van het haar en voor individuen die nog niet gesensibiliseerd zijn voor andere precursors zoals PPD en TDA. ME-PPD-bevattende haarverfproducten werden dus niet ontwikkeld voor individuen die al een haarverfallergie hebben. De allergene eigenschappen van ME-PPD werden in verschillende studies onderzocht. In-vitrostudies onderzochten ME-PPD op eiwitreactiviteit (*protein reactivity*) en op de potentie om dendritische cellen te activeren.⁴ Deze studies toonden een zwakke immuunrespons op ME-PPD. Een in-vivostudie, de *local lymph node assay* (LLNA), toonde dat de eigenschappen van ME-PPD om sensibilisatie te induceren zwakker zijn dan die van PPD en TDA.^{5,6}

RISICOANALYSE VOOR SENSIBILISATIE

De veiligheid van haarverf voor consumenten wordt gereguleerd in de Europese Cosmeticaverordening (1223/2009/EG). De maximale toegestane concentratie van PPD en TDA in haarverf is 2%. Desondanks worden sommige mensen gesensibiliseerd voor deze allergenen. Om het risico op sensibilisatie in kaart te brengen is het nodig te onderzoeken in welke mate een consument wordt blootgesteld aan allergenen bij het gebruik van haarverf. Er is een verschil tussen de op de huid aangebrachte dosis en de beschikbare dosis in de huid. De beschikbare dosis in de huid, de MEL (*measured exposure level*) wordt bepaald door middel van percutane penetratiestudies en is een goede maat voor de blootstelling van consumenten aan haarverfallergenen. Deze studies hebben ook aangetoond dat de MEL toeneemt bij een langere blootstelling aan het allergeen; er blijkt een lineair verband te zijn tussen de MEL en de tijdsduur van blootstelling.⁷ De *no expectation sensitization induction level* (NESIL) is de concentratie waarbij een stof contactsensibilisatie kan induceren: de drempelconcentratie voor sensibilisatie.^{4,8} Indien de dosis waaraan de con-



Figuur 1. Chemische structuurformules van de haarverfprecursors: a. p-phenylenediamine (PPD); b. 1,4-diamino-2-methylbenzene (TDA); c. 2-methoxymethyl-p-phenylenediamine (ME-PPD).

sument wordt blootgesteld (MEL) hoger is dan de drempelconcentratie voor sensibilisatie (NESIL) kan sensibilisatie ontstaan. In tabel 1 worden de MEL en NESIL vergeleken van PPD, TDA, resorcinol en ME-PPD. Resorcinol is ter vergelijking meegenomen; het is een molecuul in haarverf dat nagenoeg geen contactallergieën geeft. Bij PPD en TDA is de drempelconcentratie voor sensibilisatie vergelijkbaar met de concentratie waaraan de consument wordt blootgesteld tijdens een haarverfprocedure, waardoor er een mogelijk risico is op sensibilisatie. Voor resorcinol is de NESIL vele malen hoger dan de MEL, wat aangeeft dat er een zeer laag risico op sensibilisatie is. Voor ME-PPD is de NESIL eveneens vele malen hoger dan de MEL, wat voorspelt dat er een laag risico op sensibilisatie is.^{4,6}

KLINISCHE STUDIES NAAR KRUISREACTIVITEIT

In drie klinische studies werd de kruisreactiviteit van ME-PPD in PPD-allergische individuen onderzocht.⁹⁻¹¹ De vraag was of met een *open use test* met een ME-PPD-bevattende haarverf (30-45 minuten op de onderarm en afwassen) kruisreactiviteit kon worden aangetoond bij PPD-allergische individuen die een voorgeschiedenis hadden van huidklachten ten gevolge van haarverf. De onderzoeken lieten zien dat in 30-48% kruisreactiviteit kon worden aangetoond. Dat wil zeggen dat de PPD-allergische individuen reageerden op de ME-PPD-bevattende haarverf op de onderarm. Ook werd onderzocht

Tabel 1. Risicoanalyse voor sensibilisatie.^{4,8}

Haarverfprecursor	Drempelconcentratie voor sensibilisatie (NESIL; µg/cm ²)	Blootstelling consument hair dyeing event (MEL; µg/cm ²)	Vergelijking NESIL/MEL	Geassocieerd met allergisch contacteczeem consumenten
PPD	27,5	16,1	< 2	ja
TDA	41,6	22,7	< 2	ja
Resorcinol	350	3,1	>100	Geen relevant haarverfallergeen
ME-PPD	1075	8,8	>100	Niet te verwachten (wel kruisreactiviteit bij PPD-allergische individuen)

PPD: p-Phenylenediamine; TDA: 1,4-diamino-2-methylbenzene; ME-PPD: 2-methoxymethyl-p-phenylenediamine.

hoeveel individuen tolerant waren voor de ME-PPD-bevattende haarverf in de *open use test*, waarbij het uitgangspunt de sterkte van de originele PPD-plakproef was. Van de individuen met een originele zwak positieve plakproef op PPD, bleek 60-100% tolerant voor ME-PPD-bevattende haarverf in de test op de onderarm. Van de PPD-allergische individuen met een originele sterk positieve plakproef op PPD was 42-86% tolerant voor ME-PPD-bevattende haarverf, en van de extreem positieve reacties op PPD was 33-50% tolerant.⁹⁻¹¹

CONCLUSIE

Tot voor kort werden veelal sterk tot zeer sterk sensibiliserende moleculen gebruikt in permanente haarverf, zoals PPD en TDA. Recent werd ME-PPD ontwikkeld, een PPD-derivaat met matige sensibiliserende eigenschappen. De risicoanalyse voor sensibilisatie laat zien dat de drempelconcentratie voor sensibilisatie vele malen hoger is dan de concentratie waaraan de consument wordt blootgesteld tijdens een haarverfprocedure, wat voorspelt dat er een laag risico op sensibilisatie voor ME-PPD is. Bij PPD-allergische patiënten wordt bij een deel kruisreactiviteit met ME-PPD gezien. Hoewel ME-PPD werd ontwikkeld voor de preventie van sensibilisatie, lijkt het getolereerd te worden in een deel van de allergische individuen. Desalniettemin blijft het advies aan alle PPD-allergische patiënten niet te gaan kleuren met een ME-PPD-bevattende haarverf. Vooralsnog is het niet zinvol om plakproeven te doen met ME-PPD; een plakproef met PPD in de standaardreeks is adequaat.

LITERATUUR

1. Diepgen TL, Naldi L, Bruze M, et al. Prevalence of contact allergy to p-phenylenediamine in the european general population. *J Invest Dermatol* 2016;136:409-15.
2. Schuttelaar ML, Vogel TA, Rui F, et al. ESSCA results with the baseline series, 2002-2012: P-phenylenediamine. *Contact Dermatitis* 2016;75:165-72.
3. Uter W, Bensefa-Colas L, Frosch P, et al. Patch testing with hair cosmetic series in europe: A critical review and recommendation. *Contact Dermatitis* 2015;73:69-81.
4. Goebel C, Troutman J, Hennen J, et al. Introduction of a methoxymethyl side chain into p-phenylenediamine attenuates its sensitizing potency and reduces the risk of allergy induction. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014;274:480-7.
5. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety). Memorandum on hair dye chemical sensitization (SCCS/1509/13). 26 February 2013.
6. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety). Opinion on 2-methoxy-methyl-p-phenylenediamine (SCCS/1491/12). 26 February 2013.
7. Goebel C, Coenraads PJ, Rothe H, et al. Elicitation of the immune response to p-phenylenediamine in allergic patients: The role of dose and exposure time. *Br J Dermatol* 2010;163:1205-11.
8. Goebel C, Diepgen TL, Krasteva M, et al. Quantitative risk assessment for skin sensitisation: Consideration of a simplified approach for hair dye ingredients. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012;64:459-65.
9. Blomeke B, Pot LM, Coenraads PJ, Hennen J, Kock M, Goebel C. Cross-elicitation responses to 2-methoxymethyl-p-phenylenediamine under hair dye use conditions in p-phenylenediamine-allergic individuals. *Br J Dermatol* 2014.
10. Zahir A, Kindred C, Blomeke B, Goebel C, Gaspari AA. Tolerance to a hair dye product containing 2-methoxymethyl-P-phenylenediamine in an ethnically diverse population of P-phenylenediamine-allergic individuals. *Dermatitis* 2016;27:355-61.
11. Schuttelaar ML, Dittmar D, Coenraads PJ, et al. Cross-elicitation responses to 2-methoxymethyl-p-phenylenediamine in p-phenylenediamine allergic patients. Manuscript in preparation.

SAMENVATTING

p-phenylenediamine (PPD) en toluene-2,5-diamine (TDA) zijn sterke allergenen en de meest gebruikte precursors in oxidatieve haarverfproducten. Recent werd 2-methoxymethyl-p-phenylenediamine (ME-PPD) ontwikkeld, een precursor met vergelijkbare kleureigenschappen en een verlaagd risico op sensibilisatie. ME-PPD werd ontwikkeld ter preventie van sensibilisatie, niet voor individuen die reeds gesensibiliseerd zijn voor haarverfallergenen zoals PPD of TDA. Klinische studies toonden aan dat PPD allergische individuen kunnen kruisreageren met ME-PPD, maar dat ME-PPD soms ook getolereerd wordt.

TREFWOORDEN

contactallergie – allergisch contacteczeem p-phenylenediamine – 2,5-toluenediamine – 2-methoxymethyl-p-phenylenediamine

SUMMARY

p-Phenylenediamine (PPD) and toluene-2,5-diamine (TDA) are the most common precursors in oxidative hair dyes and they are strong sensitizing chemicals. Recently 2-methoxymethyl-p-phenylenediamine (ME-PPD) was developed, a precursor with similar color performance with reduced skin sensitization potential. ME-PPD has been developed for the prevention of sensitization, not for those who have been sensitized to other hair dye precursors, such as PPD and TDA. Clinical studies showed that PPD allergic individuals can cross-react with ME-PPD, but that ME-PPD also appears to be tolerated in some PPD allergic individuals.

KEYWORDS

contact allergy – allergic contact dermatitis – p-phenylenediamine – 2,5-toluenediamine – 2-methoxymethyl-p-phenylenediamine

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Subsidie van Procter en Gamble, Duitsland, voor een klinische studie naar ME-PPD.