

**SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA**

Ph.D. értekezések

3074.

NÉMETH DOMINIK

**Bőrgyógyászat és venerológia
című program**

Programvezető: Dr. Sárdy Miklós, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Pónyai Györgyi, egyetemi docens

A kontakt szenzibilizáció klinikai jellegzetességei a konzerválószeres, az atópiás dermatitis és az életkor tükrében

Doktori értekezés

dr. Németh Dominik

Semmelweis Egyetem
Rácz Károly Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Pónyai Györgyi, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Kraxner Helga, Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. Bognár Péter, Ph.D., főorvos

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Farkas Henriette, az MTA doktora, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Bohács Anikó, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Kinyó Ágnes, Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest
2024

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	5
1. BEVEZETÉS.....	6
1.1. Kontakt szenzibilizáció, allergiás kontakt dermatitis	6
1.1.1. Definíció.....	6
1.1.2. Patomechanizmus	6
1.1.3. Klinikai kép.....	9
1.1.4. Kezelés, megelőzés	11
1.1.5. Kimutatás, EC teszt.....	12
1.2. Atópiás dermatitis.....	22
1.2.1. Definíció.....	22
1.2.2. Patomechanizmus	22
1.2.3. Klinikai kép.....	23
1.2.4. Provokáló faktorok.....	24
1.2.5. Kezelés	24
1.2.5.1. Lokális kezelés	24
1.2.5.2. Szisztémás és egyéb kezelések.....	24
1.3. Az életkor és az öregedés hatása a kontakt szenzibilizációra	25
1.3.1 A bőr öregedése.....	26
1.3.2 Az immunrendszer öregedése.....	27
1.4. Kozmetikumok.....	28
1.4.1. Definíció.....	28
1.4.2. A kozmetikumok allergénjei.....	29
1.4.2.1. Konzerválószeres.....	29
1.4.2.1.1. Parabén.....	31
1.4.2.1.2. Izothiazolinonok	31
1.4.2.1.2.1. Kathon CG®	31
1.4.2.1.2.2. Methilizothiazolinon.....	32
1.4.2.1.3. Formaldehid	32
1.4.2.1.4. Formaldehid felszabadító vegyületek	33
1.4.2.1.4.1. Quaternium-15.....	33
1.4.2.1.4.2. PTBP-formaldehid gyanta	33
1.4.2.1.5. Metildibromo-glutaronitril.....	34
1.4.2.2. Illatanyagok, esszenciális olajok, helyileg alkalmazott növényi anyagok.....	34
1.4.2.3. Elegyítőszeres, adalékanyagok	35

1.4.2.4. Anti-aging összetevők	35
1.4.2.5. Akrilátok	35
2. CÉLKITŰZÉSEK.....	36
2.1. Konzerválószer kontakt szenzibilizáció vizsgálata felnőtt AD-s betegeken .	36
2.2. Az időskori kontakt szenzibilizáció klinikai jellegzetességei	36
3. MÓDSZEREK	37
3.1. Konzerválószer kontakt szenzibilizáció vizsgálata felnőtt AD-s betegeken .	37
3.2. Az időskori kontakt szenzibilizáció klinikai jellegzetességei	37
3.3. Metodika.....	38
3.3.1. Az európai környezeti standard rutin sor allergénjei	39
3.3.2. Az alapillatsor allergénjei	41
4. EREDMÉNYEK	42
4.1. Konzerválószer kontakt szenzibilizáció vizsgálata felnőtt AD-s betegeken .	42
4.1.1. AD-s betegpopuláció	42
4.1.2. A konzerválószer szenzibilizált betegpopuláció.....	42
4.1.3. Felnőtt AD-s konzerválószer érzékeny betegpopuláció (n=68)	43
4.1.3.1. Nemek szerinti megoszlás	43
4.1.3.2. Konzerválószer érzékenység és poliszenzibilizáció.....	43
4.1.3.3. Korcsoportok szerinti megoszlás.....	48
4.1.3.4. Klinikai tünetek lokalizációja konzerválószer szerint	51
4.1.3.5. A konzerválószerhez társult további szenzibilizáció	53
4.2. Az időskori kontakt szenzibilizáció klinikai jellegzetességei	55
4.2.1. A teljes tesztelt betegpopuláció (2015-2019).....	55
4.2.2. A teljes, 60 év feletti betegpopuláció (n=600)	55
4.2.2.1. Kontakt szenzibilizáció és diagnózisok szerinti megoszlás	55
4.2.2.2. Nemek szerinti megoszlás	56
4.2.2.3. Korcsoportok szerinti megoszlás.....	56
4.2.2.4. Diagnózisok megoszlása az egyes korcsoportok szerint.....	56
4.2.3. A szenzibilizált, 60 év feletti betegpopuláció (n=329).....	60
4.2.3.1. Diagnózisok szerinti megoszlás az összes szenzibilizált (n=329) betegre, valamint a teljes tesztelt (n=600) betegpopulációra vonatkoztatva	60
4.2.3.2. Nemek szerinti megoszlás	60
4.2.3.3. Korcsoportok és diagnózisok szerinti megoszlás	60
4.2.3.4. A klinikai tünetek lokalizációja szerinti megoszlás	61
4.2.4. A leggyakoribb környezeti kontakt allergének.....	62
4.2.4.1. A teljes 60 év feletti szenzibilizált betegpopuláció (n=329).....	62

4.2.4.2. A szenzibilizált, 60-69 éves korcsoport betegek (n=200)	64
4.2.4.3. A szenzibilizált, 70-79 éves korcsoport betegek (n=106)	65
4.2.4.4. A szenzibilizált, 80 év feletti korcsoport betegek (n=23)	66
5. MEGBESZÉLÉS	67
5.1. Az AD és a konzerválószer kapcsolata	67
5.2. Az időskor és a kontakt szenzibilizáció kapcsolata	70
6. KÖVETKEZTETÉSEK	79
6.1. Konzerválószer kontakt szenzibilizáció felnőtt AD-s betegeken	79
6.2. Az időskori kontakt szenzibilizáció klinikai jellegzetességei	81
7. ÖSSZEFOGLALÁS	83
7.1. Magyar nyelvű összefoglalás	83
7.2. Angol nyelvű összefoglalás, summary	84
8. IRODALOMJEGYZÉK	85
9. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	102
9.1. Az értekezés témájához kapcsolódó saját közlemények	102
9.2. Az értekezés témájához közvetlenül nem kapcsolódó saját közlemények ..	103
10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	105

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AD - atópiás dermatitis

CD - cluster of differentiation

EC - epicutan

GmbH - Gesellschaft mit beschränkter Haftung

Ig - immunglobulin

IL - interleukin

IFN - interferon

IPPD - N-isopropil-N'-fenil-p-feniléndiamin

MHC - major histocompatibility complex

OBNI- Országos Bőr- és Nemikórtani Intézet

PPD - para-feniléndiamin

PTBP - p-tert-buthylfenol

Th - T helper

TNF - tumor necrosis factor

UV - ultraviolet

1. BEVEZETÉS

1.1. Kontakt szenzibilizáció, allergiás kontakt dermatitis

1.1.1. Definíció

A kontakt szenzibilizáció kémiai anyagok által kiváltott, IV. típusú, késői (sejtmediált) túlérzékenységi reakció, melyet legtöbbször alacsony molekulatömegű (500 Da alatti) allergének nem toxikus dózisa provokál (1-4).

A provokáló allergén az előzőleg szenzibilizált egyéneken allergiás kontakt dermatitist okoz, azonban az adott allergénnel megelőzően nem érintkezettekre nézve ártalmatlan. Új szenzibilizáció kialakulásához emberek esetében átlagosan 6-14 napra van szükség. A már korábban szenzibilizált szervezet reexpozíciója, a provokáló ágens allergénitásától függően átlagosan 5-7 nap alatt alakít ki válaszreakciót. Az allergén specifikus tulajdonságain kívül a válaszreakció kialakulását az egyén genetikai háttere, a bőr intaktsága, így a kísérő bőrbetegségek (pl.: atópiás dermatitis, bőrmycosis, stasis dermatitis) egyaránt meghatározzák és befolyásolhatják (1-4).

1.1.2. Patomechanizmus

Az allergiás kontakt dermatitis patomechanizmusában egyértelműen IV. típusú túlérzékenységi reakció áll a középpontban, azonban humorális faktorok is szerepét is leírták. Alapvető jelentőségűek a folyamat során az allergénekre specifikus T-sejtek, melyek citokin-szekréciójukat tekintve T helper-1 (Th1): interleukin-2 (IL-2), interferon-gamma (IFN-gamma), Th2: IL-4 és IL-5, valamint T0 sejtek lehetnek. A klinikai tünetek kialakulása két szakaszra osztható fel (1-4).

A primer vagy afferens immunválasz során túlérzékennyé válik a szervezet. Ez a szakasz foglalja magába az allergénnel való első találkozást. A major histocompatibility complex (MHC) proteinkötődés segítségével zajló antigénprezentáció a nyirokcsomó paracorticális régiójában zajlik. A folyamat szereplői az antigénprezentáló Langerhans-sejtek és a T-lymphocyták, melyek az iniciált intracelluláris jelátviteli útvonalak eredményeképpen aktiválódnak, s az adott antigénre elköteleződnek, majd proliferálnak. Migrációjuk ezután indul a perifériás szövetekbe, nyirokcsomókba és a véráramba egyaránt (1-4).

A szekunder, más néven efferens szakasz az allergén reexpozíció eredményeképpen következik be. A korábban szenzibilizált egyén szervezete szemmel látható klinikai tünetekkel reagál a provokáló faktorra, legkésőbb az allergén-expozíciót követő 5-7. napban. Az effektor válaszban az antigénprezentáló sejteken túlmenően, az adott allergénre elkötelezett T-lymphocytáknak, a folyamat során felszabaduló proinflammatorikus citokineknek és egyéb mediátoroknak tulajdonítanak szerepet (1-4).

A primer szakasz feladata az immunológiai memória indukálása is. Kulcsfontosságú jelenség a haptén kialakulása. A kontakt allergének döntő többsége önmagában antigenitásra alkalmatlan, ugyanakkor az epidermisen történő penetráció során konjugálódnak epidermalis és dermalis molekulákkal, így hapténné alakulnak (1-4).

Nem közömbös, hogy az adott haptén lipofil vagy hidrofil tulajdonságú, ugyanis a lipofil haptének képesek közvetlenül bejutni a Langerhans-sejtekbe, s az ottani citoplazmatikus fehérjékkel konjugálódni. A lipofil haptének az MHC-I kötődést preferálják, míg a hidrofilek a bőrproteinekkal konjugálódnak, s az antigénprezentálás exogén útján át az MHC-II molekulákhoz kapcsolódnak. A haptén kémiai szerkezete így meghatározza, hogy a molekula cluster of differentiation 4^+ ($CD4^+$) vagy $CD8^+$ T-lymphocytá populációt aktivál (1-4).

Az allergén provokáló hatása révén a környezetben lévő Langerhans-sejtek közel 40%-a mobilizálódik az epidermisből, és a regionális nyirokcsomókba migrál. Az antigénprezentáló sejtek $CD4^+$ T-lymphocytá aktivációjához több tényező együttese elengedhetetlen. A T-sejteknek az antigén és az azt megkötő MHC-II molekula által létrejött komplexet kell detektálnia. Emellett a megfelelő citokinek termelődésének, bizonyos adhéziós molekulák és kostimulációs faktorok kölcsönhatásának is egyidejűleg fenn kell állnia a folyamat létrejöttéhez. Azon allergének, melyek az MHC-I molekulák által prezentálódnak, $CD8^+$ citotoxikus T-lymphocytákat aktiválnak (1-4).

Az afferens és efferens mechanizmusok irányításában citokineknek van meghatározó szerepük. A bőrben az egyik legtöbb citokint termelő sejtek a keratinocyták. Az aktivált naiv allergénspecifikus T-lymphocyták szintén citokintermelő sejtek. Proliferációjukat az általuk is felszabadított IL-2 facilitálja. A proliferáló, allergénspecifitást megőrző T-lymphocyták néhány nap után effektor T-sejtekké differenciálódnak, melyek citokinprofilja determinált: IL-2, IL-4, IL-10, IFN-gamma, tumor necrosis factor-béta (TNF-béta) ún. 0. típusú citokinprofillal rendelkeznek. Ezen profil a későbbiek-

ben 3 irányba differenciálódhat. Az 1. típusú IFN-gamma és IFN-béta túlsúlyú (feladata a gyulladásos és citotoxikus effektor funkció), a 2. típusban IL-4 és/vagy IL-10 (feladata az antitesttermelés), a 3. típusban TNF-béta termelődés [a gyulladásellenes mechanizmusok elindításaért és fenntartásáért valamint az immunglobulin-A (IgA) termelésért felelős] a típusos. Az így kialakult polarizált citokin-funkciók segítségével az aktivált T-sejtek eltérő szerepet töltenek be (1-4).

Az allergiás kontakt dermatitis patomechanizmusában elsősorban az 1. típusú T-sejteket tartották kulcsfontosságúnak régebben, ugyanakkor fény derült a 2. típusú sejtek dominanciájára az immunológiai válaszreakció későbbi szakaszában. Az antigének egyedi tulajdonsága sem közömbös a válaszreakciók típusát illetően, ugyanis a peptid és fehérje allergének magas koncentrációban 2. típusú reakciót indukálnak, közepes és alacsony dózisban azonban inkább 1. típusú válaszreakciót provokálnak. Neuroendokrin tényezők válaszreakciót modifikáló hatása is igazolódott. Az 1. típusú reakcióban az adipocyták által termelt leptinek, az androgén, illetve mellékvesekéreg hormonok is regulátor szereppel bírnak. A 2. típusú sejtek kialakulását viszont a progeszteron, az adrenocorticotrop hormon, a proszttaglandin-E és glükokortikoidok segítik elő (1-4).

Az immunválasz effektor fázisában a már szenzibilizált egyén ismét találkozik az allergénnel, melynek következményeként az antigénprezentálást követően a dermisben a memória vagy effektor T-sejtek száma felszaporodik. A felszabaduló proinflammatorikus citokinek indukálják a bőrön szemmel látható erythemat, infiltrációt, seropapulák és alkalmanként bullák megjelenését. A kialakult allergiás kontakt dermatitis területén az 1. és 2. típusú citokintermelő sejtek egyaránt kimutathatók. Érdekesség azonban, hogy az allergiás reakcióban résztvevő sejtek döntő többsége nem specifikus sejt. Az allergénre elkötelezett T-lymhocyták mindössze 2%-ban vannak jelen a gyulladás területén (1-4).

Az allergén által indukált immunológiai gyulladásos folyamat még krónikus expozíció ellenére sem vezet tartós szöveti destrukcióhoz, ugyanis különböző immunregulációs mechanizmusok képesek gátolni a permanens citotoxicitást. A keratinocyták apoptózisát az IL-1 és a heparináz megakadályozza, míg hatásukra az aktivált T-sejtekben apoptózis indukálódik. A gyulladásos válaszreakció későbbi fázisában észlelt 2. típusú sejt-dominanciát igazolhatja, hogy az 1. típusú sejtek fogékonyabbnak az indukált sejthalálra. Ezen túlmenően a keratinocyták, macrophagok és T-sejtek által

termelt IL-10 antiinflammatorikus hatással bír, gátolja az antigénprezentálást és a macrophag-funkciókat egyaránt. A felszabaduló prosztaglandin-E2 és transforming growth factor-béta gátolja a proinflammatorikus citokinek produkcióját, és a basophil granulocyták aktiválása segítségével biztosítja az adhézións molekulák expressziójának csökkenését (1-4).

1.1.3. Klinikai kép

A már szenzibilizált egyénen az allergén reexpozíciót követően az érintett bőrfelület erythemája, oedemája, seropapulosus és hólyagcsás reakciója jelenik meg (1. ábra) (1-5).



1. ábra: 40 éves nő paraben által provokált allergiás kontakt dermatitise a beteg hátbőréen

Amennyiben az allergén expozíció krónikussá válik, a gyulladásos infiltráció fokozódik, parakeratosis és rhagasok megjelenésére számíthatunk. A tapasztalt égő, viszkető érzés mind akut, mind krónikus kontakt dermatitis esetén fennáll (1-5).

A klinikai kép a szervezet túlérzékenységének mértékétől, az érintett bőrfelület funkcionális és anatómiai tulajdonságaitól egyaránt függ. Gyakran a tünetek lokalizációja segít a provokáló allergénre való következtetésben, valamint az expozíciós lehetőségekre is felhívja a figyelmet (2. és 3. ábra) (1-5).



2. ábra: 40 éves nő methilizothiazolinon által provokált allergiás kontakt dermatitise a hónalj bőrén



3. ábra: 44 éves nő formaldehid által provokált periocularis régióban megjelenő allergiás kontakt dermatitise

Az allergén expozíció helyén 1-7 napon belül megjelenő papulákkal, sero-papulákkal tarkított, erősen nedvedző, esetleg pörkökkel fedett infiltráció esetén akut allergiás kontakt dermatitisről beszélünk. Tartós expozíció esetén a bőr diffúzan beszűrődött, ezáltal megvastagodott, hyperkeratotikus, lichenifikált, hámló lesz, fájdalmas rhagasok is megjelenhetnek. Ekkor krónikus allergiás kontakt dermatitis áll fenn. Az expozíció megszüntetésével a bőrtünet fokozatosan, néha hyper- vagy depigmentációval gyógyul (1-5).

1.1.4. Kezelés, megelőzés

Az allergiás kontakt dermatitis betegek kezelésében kulcsfontosságú a klinikai tünetek eliminálása az epicutan (EC) teszt szakszerű elvégzése céljából. Ezen diagnosztikai módszer segítségével definitíven azonosítani tudjuk a provokáló allergéneket, s ezáltal a későbbi recidívák is megelőzhetők (1-6).

A kezelés során elsősorban lokális készítményeket alkalmazunk. A bőr tisztítása allergén-szegény tisztálkodószerekkel történjen. Testhőmérsékletű zuhanyzás során hipoallergén, savas kémhatású, illat- és konzerválószermentes szerek használata javallott. Hűsítő, fertőtlenítő borogatások főként az akut és szuperinficiálódott bőrtünetek esetében szükségesek. Használatosak ezen túlmenően vízzel lemosható, helyileg ható gyulladáscsökkentő Formulae Normales externák is. Kiválasztásukkor komoly odafigyelést igényel, hogy a beteg feltételezett allergén-pozitivitásaira tekintettel a megfelelő készítményt válasszuk. Az egyes terapeutikumokban lévő kortikoszteroidok, konzerválószer, illat- és adalékanyagok maguk is szenzibilizálhatnak (1-6).

A kontakt allergének által kiváltott gyulladásos válaszreakció miatt károsodik a bőr barrier funkciója is, mely pathogén mikrobák elszaporodását segítheti elő. Következésképpen olykor antibiotikus, antimikotikus terápiára vagy kombinált dezinficienszteroid készítmények alkalmazására is szükség lehet. Súlyos, nagy kiterjedésű felülfer-tőzés esetén per os antibiotikum is szóba jöhet. Generalizált tünetek, erythroderma fennállásakor hospitalizáció is indokolt lehet belső kortikoszteroid kezelés indítása mellett (1-6).

A prevenció vonatkozásában a beteg bőrének tünetmentessé tétele, valamint az anamnézis és klinikai tünetek alapján kiválasztott allergénsorokkal elvégzett EC teszt elengedhetetlen. A pontos diagnózis és az igazolt pozitivitások tükrében a beteg eduká-

cióján van a hangsúly. A kontakt szenzibilizáció egy élethosszig fennálló jelenség, így a teszt végeztével a betegeknek át kell tekinteniük az otthonukban, munkahelyükön, illetve szabadidős tevékenységük során használt kozmetikumokat, tisztálkodószereket, háztartási cikkeket, élelmiszereket, ipari termékeket, gyógyszereket, hobbi-, és sportfelszereléseiket, ruhaneműiket. Hosszútávú tünetmentesség csak az allergének teljes eliminálásával érhető el, ennek figyelmen kívül hagyása recidívát okoz (1-6).

1.1.5. Kimutatás, EC teszt

Az allergiás betegségek fejlődésének történelme több száz éves múltra tekint vissza. Már időszámításunk előttről találhatunk leírásokat a ma már részleteiben ismert allergiás kórképek korai megfigyeléseiről, azonban azok patomechanizmusának tisztázása, valamint az adott kórkép modern diagnosztikai módszereinek kifejlesztése sokat váratott magára (2, 7-14).

A kontakt szenzibilizáció vizsgálatára több évtizede az EC teszt használatos. Ezen teszt elvégzése során standard mennyiségű, koncentrációjú allergéneket viszünk fel a betegek tünetmentes hátbőrére, majd a mindenkori metodikai előírásoknak megfelelő időközönként értékeljük a provokált bőrijelenségeket. A teszt standardizálása a XX. századi vizsgálatok, kutatások eredménye, azonban a tesztsorok bővítése mai napig folyamatos (2, 7-14).

Az EC tesztek standardizálása 1962-1967 között a Scandinavian Committee for Standardization of Routine Patch Testing munkájával indult el, mely feladatkört később az International Contact Dermatitis Research Group vette át. 1985-től Európában a European Environmental and Contact Dermatitis Research Group, majd 1988-tól az European Society of Contact Dermatitis és ezen belül a European Baseline Series Munkacsoport végzi a standardizálás koordinálását (2, 7-14).

1995-től az egyes vizsgálóhelyek multicentrikus felmérések keretein belül vizsgálják az újonnan tesztelni kívánt allergéneket, s csak ezek értékelése után emelik be az új antigént az adott tesztsor tagjai közé (9-11, 15-22).

A legfrissebb irányelvek szerint napjainkban már a pozitív reakció kiváltásához szükséges minimális és elégséges koncentráció elve érvényesül szigorú minőségmegőrzési, tárolási és szavatossági előírások betartása mellett (9-11, 23, 24).

Az EC teszt a kontakt szenzibilizáció kimutatására szolgáló in vivo bőrteszt. Segítségével nemcsak késői, hanem korai szenzibilizáció is igazolható. Alkalmazható kontakt dermatitis, dyshidrosis, dyshidrosiform ekzema, stasis dermatitis, periorális dermatitis, kontakt urticaria esetén. Elvégzése javasolt lehet atópiás dermatitisben is, rosacea, a seborrhoeas dermatitis fennállásakor egyaránt, hiszen a kontakt érzékenység mint másodlagos tényező szerepelhet ezen kórképek patomechanizmusában. Psoriasis illetve lichen ruber planus tüneteit szintén provokálhatja az allergén expozíció Köbner jelenség révén (2, 7-14).

A kontakt szenzibilizáció igazolását vizsgáló módszert Nesser dolgozta ki 1884-ben, majd egy évvel később 1885-ben Jadasson már higany-kloriddal és jóddal tesztelt. Block 1911-ben célul tűzte ki, hogy módszerét rutin diagnosztikai eljárássá fejlessze. A diagnosztikus procedúrát 1916-tól Cook standardizálta, majd „patch test”-ként kezdte használni (2, 9-14).

Hazai viszonylatban az első EC teszt elvégzése Rajka Ödön nevéhez köthető, aki 1923-ban, terpentín, formalin, higany-klorid, nikkel-szulfát, kálium-dikromát és para-feniléndiamin (PPD) segítségével végezte el a próbát. Nevéhez fűződik az első magyarországi kontakt érzékenységet vizsgáló felmérés (1923-1943-ig tartó periódusban) (9-11, 25-28).

Hazánkban Rajka Ödön mellett Korossy Sándor munkássága kiemelkedő, aki 1969-ben kobalt-kloriddal, mercaptobenzothiazollal, tetrametiltiuramdiszulfiddal, perubalzsammal egészítette ki a környezeti allergén rutin sort. Az 1960-as évek végén, Szegeden Sipos és Jáksó által tesztelt betegek 1966-os és 1969-es adatai szerint a higany valóban az akkori kor egyik vezető allergénjének számított. Szilágyi 1972-ben szegedi betegpopulációjában a higanyt, a formaldehidet és a krómot mutatta ki vezető helyen (9-11, 25-33).

Az Országos Bőr- és Nemikórtani Intézet Allergológiai Laboratórium és Szakambulanciájának munkássága

Király Kálmán 1967-es professzori kinevezését követően az Allergológiai Laboratórium létrehozásáról döntött, így a kontakt allergia hazai vizsgálatának gondozása az Országos Bőr- és Nemikórtani Intézet (OBNI) hatáskörébe került. Hamar Matild két éves (1972-1973) felmérése során, a hazai allergénként megjelenő chloramphenicol teszt sorba történő beemelésével végeztek EC próbát. A leggyakoribb környezeti kontakt allergén a króm volt, melyet a nikkel, a kobalt, a higany, a PPD követett. 1974-ben a phenylbutazon került be a rutin teszt sorba, azonban a leggyakoribb allergének még mindig a fémek (króm, nikkel, kobalt) voltak (9-11, 34-36).

1976-tól az OBNI Allergológiai Laboratórium és Szakambulancia vezetője Temesvári Erzsébet lett, aki elődjei munkássága nyomán, az Európai Kontakt Dermatitis Kutató Csoport és a Kölcsönös Gazdasági Segítség Tanácsa Államok Kontakt Dermatitis Kutató Csoportja által javasolt teszt sorozatok ötvözéséből alkotta meg az OBNI által alkalmazott környezeti EC rutin teszt sort, mely az azt követő évtizedekben folyamatosan bővült (9-11, 37-39).

Az 1980-as évektől kezdődően Temesvári Erzsébet indította meg a propolisz valamint a rezorcin tesztelését. Magyarországon elsőként hívta fel a figyelmet az azonnali reakciók jelentőségére az EC tesztben a perubalzsam és a PPD kapcsán. 1986-ban a kolofónium szenzibilizáló hatásáról publikált. 1987-ben és 1988-ban európai epidemiológiai vizsgálat keretében a nikkel szenzibilizáció adatait közölte, mely több ország közös felmérésének eredményeit összegezte. A környezeti standard rutin sor 1990-től a propilénglikol, a thiomersal, a higany(II)-amidoklorid, a Quaternium-15, a p-tert-buthylfenol formaldehid gyanta (PTBP-formaldehid gyanta) és a Kathon CG[®] tesztelésével bővült ki. 1993-tól az illatérzékenység kimutatására szolgáló új allergén komplex, a Fragrance mix I és komponenseinek (fahéj alkohol, fahéj aldehid, eugenol, amyl-fahéj aldehid, hydroxy-citronellal, geránium olaj, isoeugenol, oak moss) tesztelése indult el. 1999-től a primin és a sesquiterpén lacton tesztelése is bevezetésre került. Az illatanyag kontakt szenzibilizáció multicentrikus vizsgálata 2001-ben, majd 2004-ben a lokális kortikoszteroidok túlérzékenyítő hatását vizsgáló hazai, multicentrikus vizsgálat zajlott (9-11, 40-48).

A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Allergológiai Laboratórium és Szakambulancia munkássága

2005-től kezdődően az Allergológiai Laboratórium és Szakambulancia a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika hatáskörébe került, melyet 2016-ig Temesvári Erzsébet, 2016-tól Pónyai Györgyi vezet (9-11).

2006-ban a gyermekkori kontakt allergia tárgykörével kapcsolatban írták le megfigyelésiket, 2008-ban az atópiás dermatitis (AD) felnőttkori jellegzetességeit, kontakt, aeroallergén provokáló hatásait vizsgálták. Bevezették az atopy patch tesztet (9-11, 49-52).

2007-2008 között ismét új allergének kerültek beemelésre a környezeti rutin sorba, elkezdődött az epoxy gyanta, a metildibromo-glutaronitril, a budesonid és a tixocortol-pivalat tesztelése, melyekkel kapcsolatos magyarországi multicentrikus vizsgálatot is szerveztek (9-11, 18).

2012-ben magyarországi multicentrikus felmérés készült a Fragrance mix II és komponenseinek (cital, citronellol, cumarin, farnesol, hexycinnamal, hydroxyisohexyl-3-cyclohexene) túlérzékenyítő hatásával kapcsolatban. Ezen új illatanyag keverék tesztelését a 2007-2008-as években vezették be. Publikáltak a levendulaolaj EC tesztelésével nyert tapasztalatokról, valamint a cocamidopropyl-betain is a környezeti rutin sor részévé vált 2013-ban. 2014-ben került sor korunk egyik legpotensebb allergenitású vegyületének, a methilizothiazolinon tesztelésének elindítására a környezeti rutin sorban. 2016-tól az akrilátok (2-hidroxietyl-metakrilát, metil-metakrilát, etil-akrilát), 2017-től a d-Limonene és a linalool, 2018-tól a lauril-glükózid, a decil-glükózid, a Lyrál® (a terpentin helyére kerülve), 2019-ben a szorbitánszeszkviolet és az Evernia furfuracea tesztelése is elkezdődött (9-11, 19-21).

Kiegészítő EC tesztsorok

A kontakt allergia vizsgálatában a mindennapi klinikai gyakorlatban leggyakrabban a fentebb ismertetésre kerülő környezeti standard sor allergénjeit alkalmazzuk, azonban a betegek anamnéziseinek tükrében további allergénsorozatok tesztelése is indikálható. Ezen kiegészítő tesztsorok kialakítását az adott korra jellemző, újonnan megjelenő divatirányzatok (gyermek-, felnőtt- és időskori, otthoni, szabadidős és munkahe-

lyi expozíciók), tudományos vívmányok (pl.: implantátumok, lokális és szisztémás gyógyszerkészítmények) tették szükségessé (7-11, 53).

Az OBNI, majd annak megszűnését követően a Semmelweis Egyetem Bőrklinikájának Allergológiai Laboratóriumának munkássága révén 1985-től megindult az illatsor allergénjeinek tesztelése, mely 1993-ban és 2007-ben is bővült (9-11).

Az expozíciós és leolvasási idő

Az EC próba kivitelezése során bebizonyosodott, hogy a késői típusú túlérzékenységi reakción túl, azonnali típusú kontakt szenzibilizáció kimutatására is lehetőség van. Ezen jelenséget elsőként az 1970-es években Temesvári Erzsébet írta le (7-8, 41).

1924-ben a teszt expozíciós ideje csak 24 óra volt, az értékelést pedig 24-48 órában végezték. 1970-től 24 órás expozíciót követően az értékelés 24-72 óráig zajlott, azonban csak 1975-től kezdődően vált rutinszerűvé a 20-40. percben történő leolvasás is. A késői reakciókat ezt követően 24-72 órás megfigyelés mellett rögzítették. 1990-től a tesztek értékelése a 20-60. percben, valamint 24-72 órás értékelés után az 5. napos (96 óra) regisztrálással is kiegészült (7-11, 53).

2007-ben előrelépés következett be a metodika fejlődésében és szabályrendszerének standardizálásában, ugyanis egyre több közlemény számolt be a 7. napos leolvasás jelentőségéről. A felmérésekből kiderült, hogy a pozitív reakciók 7-30%-a a 7. napos értékelés nélkül nem kerül felismerésre (7-11, 53).

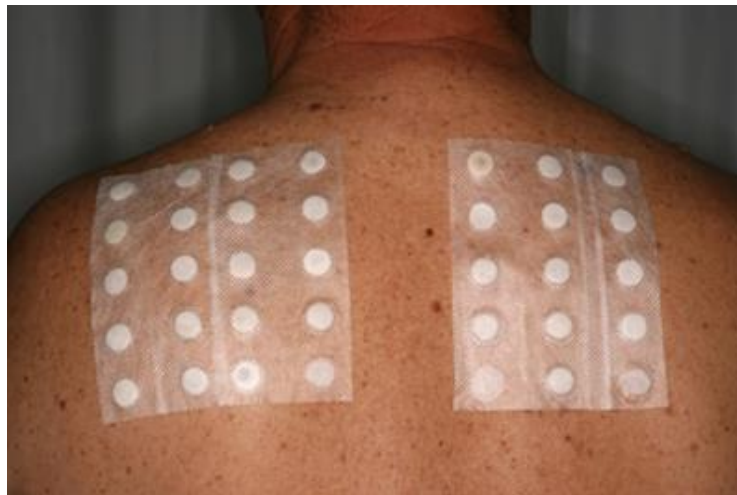
A Magyar Dermatológiai Társulat Kontakt Dermatitis Munkacsoportja, mely 1993-óta működik, 2008. november 28-án tárgyalta a nemzetközi előírások és gyakorlatok tükrében a metodikai kiegészítéseket. Ezen ülés fogadta el és javasolta a 20-60. perces leolvasást, majd 48 órás okklúziót követően a 48, 72, 96 órás és a 7. napos értékelést. Ekképp jött létre a napjainkban is használatos EC teszt standard értékelésének szabályrendszere (7-11, 53, 54).

Az EC teszt ma használatos formájának kialakulása, a standardizálás folyamata évtizedek munkájának eredménye. Kulcsfontosságú momentum a tesztelni kívánt allergének kiválasztása. Az adott korszak allergológusai, bőrgyógyászai, epidemiológusai a legújabb allergén trendek monitorizálásával egyre bővülő tesztsorok bevezetését indították, így elősegítve a bőrtünetek provokáló faktorainak identifikálását. Az allergénso-

rok bővülése, változása napjainkban is folytatódik, a tesztelt allergének száma bővül (7-11, 53).

A betegek EC tesztelése előtt az anamnesztikus adatok értékelése kiemelt jelentőségű, ezek segítségével a lehető legcélzottabban történik a vizsgálat. Az EC tesztelés során mérlegelni kell a kockázat-haszon arányát (7-11, 53).

Az EC próbának zárt és nyílt változata is ismeretes. Zárt próba esetén a standard koncentrációjú allergéneket a beteg tünetmentes hátbőrére atraumatikus tapaszokkal rögzítik. A tapaszok felhelyezését követő 20-60. percben a korai, majd 48 órás okklúzió elteltével a tapaszok eltávolítása után a késői reakciók értékelésére van lehetőség (4-11. *ábra*). Nyílt próba során a betegek hátbőrét az adott antigénnel 1 cm²-es területen megcsetelik, amely száradás után szabadon marad, okklúzió nincsen, majd az allergént 48 óra elteltével távolítják el (7-11, 53).



4. ábra: Az EC teszt (zárt változat) allergénjei atraumatikus tapaszok segítségével rögzítve a beteg hátbőrén



5. ábra: Az EC teszt (zárt változat) allergénjeinek eltávolítása a beteg hátbőréről



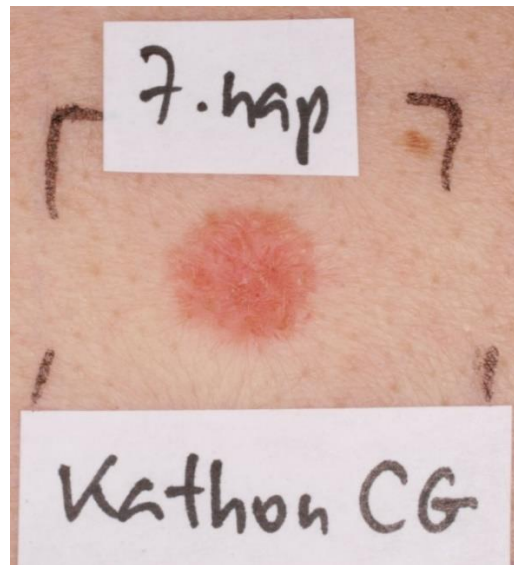
6. ábra: Benzoesav által 40. percben provokált korai reakció



7. ábra: Formalin által provokált pozitív reakció a 96. órán



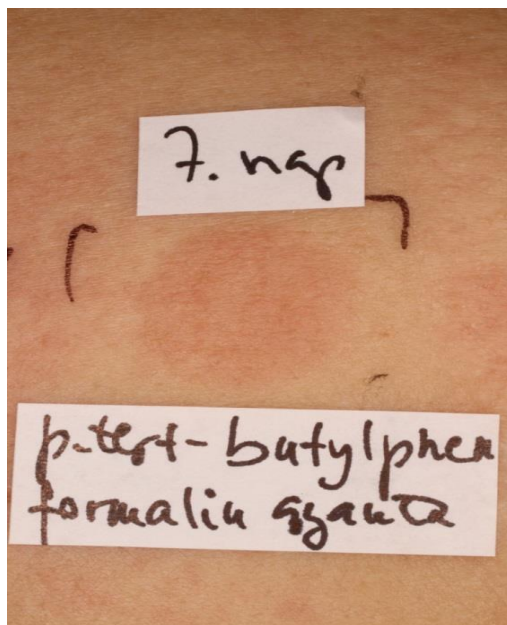
8. ábra: Paraben által provokált pozitív reakció a 6. napon



9. ábra: Kathon CG[®] provokálta pozitív reakció a 7. napon



10. ábra: A Quaternium-15 által provokált 7. napos pozitív reakció



11. ábra: A PTBP-formaldehid gyanta 7. napos pozitív reakciója

A tesztelés előtt szigorú feltételeknek kell teljesülniük a megfelelő eredmény elérése érdekében. A beteg hátbőre legalább 14 napja tünetmentes kell legyen. A szisztémás antihisztamin kezelést legalább 5 nappal, a szisztémás kortikoszteroid és/vagy citosztatikus kezelést 14 nappal a tesztelés előtt fel kell függeszteni. Lokális kortikoszteroiddal történő kezelés sem megengedett a beteg hátbőrén a tesztet megelőző napokban. A vizsgálatot megelőzően a beteg hátát legalább 4-6 hétig nem érheti ultraviolet (UV) hatás, a bőr helyi kezelését 2-3 nappal a próba előtt abba kell hagyni. Terhesség és szoptatás alatt az EC teszt nem végezhető. Amennyiben ezen feltételek nem teljesülnek, vagy metodikai hibák (nem megfelelő okklúzió, magas/alacsony allergén koncentrációk, korai értékelés) következnek be, fals pozitív vagy fals negatív eredmények szülehetnek a teszt során (7-11, 53).

1.2. Atópiás dermatitis

1.2.1. Definíció

Az AD egy heterogén, multifaktoriális hátterű, krónikusan recidiváló, genetikailag meghatározott, nem fertőző, bőrbARRIER, mikrobiom és immunregulációs zavarral járó betegség. Prevalenciája gyermekeknél 15-20 %-ra, felnőtteknél 3-10%-ra tehető. Gyakoriság világszerte emelkedik (50-68).

1.2.2. Patomechanizmus

Kialakulásában alapvető a genetikai prediszpozíció. A patomechanizmusban a genetikusan meghatározott barrierdefektus kulcsfontosságú. Az epidermis fokozott permeabilitása gyulladásához, valamint nagyobb eséllyel bekövetkező allergén szenzibilizációhoz vezethet. Fény derült a korábban már az ichthyosis vulgaris kialakulásában jelentős szerepet tulajdonított filaggrin gén mutációjának fontosságára AD-ben is. A csökkent, vagy hiányzó filaggrin expresszió a bőrbARRIER sérülékenységét, a transzepidermalis vízvesztés növekedését, illetve xerotikus bőr kialakulását eredményezi (50-68).

Az atópiás bőr transzepidermalis vízvesztése nemcsak a tünetes, hanem a tünetmentes bőrtételeken is fokozottabb. Csökken a bőr ceramid-tartalma, eltolódik a különböző ceramid-típusok aránya. Ennek következtében a pH emelkedik, s a transzepidermalis vízvesztés is fokozódik. A xerotikus atópiás bőr nemcsak az allergének könnyebb penetrációjára, hanem a különböző irritánsok által provokált káros hatásokra is fogékonyabb (50-68).

Ezen kórkép kialakulásában az a Th2 lymphocyták által termelt IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 és IL-13 szerepe jelentős, ugyanakkor nemcsak az azonnali típusú immunreakcióknak, hanem a IV. típusú sejt-mediált késői túlérzékenységi reakcióknak is szerepük van. Az akut gyulladás a Th2 sejtek által vezérelt folyamat, míg később Th1 dominancia típusos. Az gyulladásos immunfolyamatban a T-lymphocytákon túlmenően antigénprezentáló sejtek, eosinophil granulocyták, hízósejtek, citokinek, IgE immunglobulinok, B-lymphocyták egyaránt közreműködnek. A betegek többségénél eosinophilia és elevált szérum össz-IgE szint igazolható. Jellemzőek az IL-4-et, IL-5-öt és IL-13-at nagy mennyiségben, az IFN-gammat viszont kevésbé termelő Th2 lymphocyták. Ezen inter-

leukinek csökkentik a Th1 típusú citokinek aktivitását, befolyásolják az eosinophil granulocyták és a hízósejtek aktivációját, valamint a B lymphocyták IgE termelését is provokálják. Az IL-4 és IL-13 képes károsítani az alapvetően is destruált bőrbarriert, a lipidszintézist, az antimikrobiális peptid termelődést és zavart okoz a keratinocytá differenciálódásában is (50-68).

Az AD-ben megfigyelhető immunregulációs zavarban szerepe van bizonyos antigénprezentáló sejteknek is. A normál bőrben nem megtalálható ún. „inflammatory dendritic epidermal cells” atópiások bőrében az allergénprezentáción túl a T-sejtek aktivációjában, proliferációjában, és proinflammatorikus citokinek termelésben meghatározó szerepűek. A plasmacytoid dendritikus sejtek csökkent koncentrációja a virális infekciók gyakoriságával függ össze (50-68).

Atópiásokban a keratinocyták mind primer immunválasz induktorok, mind a gyulladásos immunfolyamat célpontjai is. Antigénprezentáláson túl proinflammatorikus citokinek, adhéziós molekulák fokozott jelenléteért, illetve lymphocyták, macrophagok, eosinophil granulocyták migrációjának irányításáért is felelősek. Az atópiás bőrben lévő keratinocyták antimikrobiális peptid termelő képessége csökkent, így fokozottabb *Staphylococcus aureus* kolonizációval kell számolnunk (50-68).

1.2.3. Klinikai kép

Az AD klinikai képe igen széles spektrumon mozog. Nemcsak a morfológia, hanem a tünetek lokalizációja is életkoronként változik (50-68).

Csecsemőkorban (0-2 évesek) az arci, fejbőr, és a végtagok extensor régiójára lokalizálódó viszkető, exudatív tünetek típusosak. Kisgyermekeknél (2-10 éves kor között) ugyancsak az arcon, fejbőrön, végtagok fesztítő oldalán megjelenő exudatív, pörkösödő jelenségek mutatkoznak, majd később a végtagok flexor felszínei lesznek érintettek. Xerosis, lichenificatio, pruriginosus tünetek, excoriatiók jelenhetnek meg, valamint a szuperinfekció sem ritka. Cheilitis, a periorbitális régió, a fülek, ujjvégek érintettsége is előfordul. Serdülőkortól kezdődően a hajlatok, a szemhéj, az arci-nyaki lokalizáció típusos, valamint a kezek is érintettek lehetnek. Dyshidrosiform ekzema is megjelenhet. Felnőttkorban elsősorban enyhe, közepesúlyos bőrtünetekkel találkozhatunk. Xerosis cutis, pruritus, a hajlatokban lichenifikáció, tenyéren-talpon dyshidrosiform bőrtünetek és a prurigo típusos (50-68).

1.2.4. Provokáló faktorok

Az AD-ben tapasztalt hullámzó lefolyású klinikai tünetek hátterében számos provokáló faktor szerepére derült fény, melyek ismerete elengedhetetlen a betegek számára saját betegségük megfelelő kontrollja céljából. Alapvető a ruházat kérdése, a különböző textíliák (műszálas anyagok) által okozott irritáció, a változatos klímaviszonyok, a károsodott bőrbarrieren keresztüli környezeti kontakt (illat-és növényi anyagok, konzerválószerke) és aeroallergének (növényi pollenek, poratka) által provokált kontakt szenzibilizáció, a csökkent védekezőképesség a patogén kórokozók ellen (pl.: *Staph. aureus*, *herpes simplex*). Gyermekek esetében bizonyos étel allergének, míg felnőtteknél az orális allergia szindróma (pollen-zöldség-gyümölcs keresztreakció) és a biogén aminokban gazdag élelmiszerek elfogyasztása okozhat panaszokat. Felnőtteknél nem elhanyagolható a pszichés tényezők komplex hatása az atópiás bőrtünetek fellángolásában. Elsősorban a stresszes élethelyzetek okozta akut shubok típusosak (50-68).

1.2.5. Kezelés

1.2.5.1. Lokális kezelés

Az AD terápiájában a mindennap alkalmazott bázisterápia kulcsfontosságú, mely a károsodott, meggyengült bőrbarrier funkció helyreállítását célozza. Tekintettel arra, hogy az atópiás bőr fogékonyabb az irritatív és allergizáló anyagok káros hatásaira, mindenekelőtt ezen anyagoktól mentes lemosókat szükséges használni, majd bőrlágyító, emolliens tulajdonságú lokális készítmények segítségével kell hidratálni a bőrt. Akut exacerbatiók esetén a gyulladás erősségétől függően különböző hatékonyságú (enyhe - közepesen erős - potens) kortikoszteroid externákat, vagy topikális calcineurin-inhibitorokat alkalmazhatunk. Szuperinfekció esetén lokális fucidinsav lehet hatásos (50-68).

1.2.5.2. Szisztémás és egyéb kezelések

Szisztémás kezelés során a betegeket leginkább zavaró szubjektív panaszt, a kínzó pruritust orális antihisztaminok segítségével enyhíthetjük. A bőrtünetek felülfertőzése esetén szisztémás antibiotikumok közül cefalosporinok, penicillin és clindamycin választandók (50-68).

Amennyiben a bőrtünetek súlyossága indokolja, úgy kortikoszteroidok szisztémás adását is indikálhatjuk, azonban csak rövid ideig és lökésterápiában, ügyelve a fokozatos dózis-csökkentésre. A szteroidok hatástalansága esetén szintén per os alkalmazható terápiás lehetőség a cyclosporin, mely mellett azonban szigorú vérnyomás monitorozás, máj- és vesefunkció kontroll szükséges. Súlyos mellékhatások esetén a terápia felfüggesztendő. Egyes irodalmi adatok szerint methotrexat, azahtioprin és mycophenolat-mofetil is hatásos lehet (50-68).

Az AD-ben ismert, klasszikus szisztémás terápiák mellett az utóbbi években megjelenő, modern biológiai terápiák is ígéretesnek tűnnek. Hatékony és biztonságos készítmény a subcutan adandó dupilumab, mely az IL-4 és IL-13 jelátvitel gátlásán alapuló monoklonális antitest. A tisztán IL-13 gátló tralokinumab és lebrikizumab, valamint az IL-31 gátló nemolizumab is jó eredményeket mutatnak klinikai vizsgálatokban. Ugyancsak hatékonynak bizonyultak a Janus-kináz gátló baricitinib, az upadacitinib és az abrocitinib (50-68).

Másodvonalbeli, de szintén jó hatásfokkal alkalmazható terápiás modalitás a fénykezelés, elsősorban a narrow-band UVB terápia. Virális szuperinfekció (ekzema herpeticum) esetén szisztémás antivirális, mycotikus komplikáció esetén mind lokális, mind orális antimicotikumok adhatók (50-68).

1.3. Az életkor és az öregedés hatása a kontakt szenzibilizációra

A kontakt szenzibilizáció kialakulása számos tényező függvénye. Az allergének egyedi tulajdonságain kívül a válaszreakció kifejlődését az expozíció anatómiai helye, időtartama, az egyén individuális genetikai háttere (human leukocyte antigen-A3 és B7), neme (általános a női predominancia), alkata (pl. atópia), kísérő bőrbetegségei (bőrmycosis, stasis dermatitis), valamint az egyén életkora egyaránt befolyásolja. A kontakt szenzibilizáció gyakorisága a kor előrehaladtával nő, majd időskorban csökken, melynek hátterében egyrészt az immunrendszer szenzibilizációra való fogékonyságának változása, másrészt a környezeti kontakt allergénekkal való érintkezés megváltozása állhat (1-4, 69-78).

A kontakt szenzibilizáció kifejlődéséhez a gyakori allergén expozíción túl az immunrendszer megfelelő szintű érettsége is szükséges. A túlérzékenység kialakulására ezért leggyakrabban 18-20 éves kortól kezdődően egészen 60-65 éves korig számítha-

tunk, azonban már igen fiatal, csecsemő- (2-12 hónapos), gyermek- (1-3 éves korban), és időskorban (70 éves kor felett) is előfordulhat szenzibilizáció (1-4, 49, 69-78).

Külön figyelmet érdemel az AD-ben szenvedők bőrbarrier károsodása, továbbá a betegségük kezelésére használt számos lokális készítményben található összetevők (pl.: konzerválószerke) allergizáló hatása is (50-52, 69-78).

Napjainkban az idősek aránya egyre növekvő tendenciát mutat, mely elsősorban a fejlett, jóléti társadalmak lakosságára jellemző. Az idősekre vonatkozó „általános kép” megváltozott. Életvitelük jelentős mértékben eltér a korábbi generációktól, aktivitásukat tovább megőrzik, amely hosszú idejű munkahelyi, szabadidős allergén expozíciókat jelent. Az előző évtizedek idős populációjától eltérően egyre nagyobb mértékben használnak kozmetikumokat, anti-aging készítményeket, sminktermékeket, hajfestéket. Ugyanakkor számos bőrbetegség (pl.: stasis dermatitis, rosacea) jelenlétével is számolnunk kell időskorban. Mindezek kedveznek a primer, illetve a szekunder kontakt szenzibilizáció kialakulásának (69-78).

Az öregedés egyaránt hatással van a bőrre és az immunrendszerre. A kor előrehaladtával különféle változások következnek be ezen rendszerekben, melyek nemcsak molekuláris és sejtszinten zajlanak, hanem számos, klinikailag is észrevehető következménnyel járnak (69-78).

1.3.1 A bőr öregedése

A bőr öregedésében bizonyos intrinsic és extrinsic faktorok játszanak szerepet. Előbbiekhez a szervezetünkben lezajló genetikai, metabolikus és hormonális folyamatok tartoznak, míg az extrinsic öregedés a minket ért környezeti hatásokat (UV-sugárzás, mechanikai sérülések, infekciók, toxikus ágensek, szennyezőanyagok) foglalja magába (69-78).

A sejtszintű és molekuláris változások eredményeképpen csökken a bőr vastagsága, a keratinocyták turnover lelassul, vékonyabbá válik az epidermis és a dermis, a köztük lévő víztranszport mérséklődik, a stratum corneum strukturális változásai következnek be, csökken ezen réteg lipidtartalma, a verejték-és faggyúmirigyek atro-fizálnak, a bőr felszíni pH értéke emelkedik, csökken a bőr hyaluronsav, glukóz-aminoglykán tartalma, a fibroblastok száma, következményes kollagén szintézis zavar alakul ki, az elasztikus rostok degradációja következik be, a kis erek és kapillárisok des-

organizációja és regressziója figyelhető meg, a Langerhans-sejt és a melanocita szám is csökkenő tendenciát mutat, a bőrbarrier gyengül (69-78).

Mindezek klinikailag megfigyelhető következménye a szárazabb, rugalmatlanabb, atrofizált bőr, mely hajlamosabb malignitásokra, infekciókra, továbbá sérülékenyebb, lassú és nem megfelelő sebgyógyulás jellemzi (69-78).

1.3.2 Az immunrendszer öregedése

Az immunrendszer életkorral összefüggő változásait az irodalom „immunoszenescencia” néven említi, mely kiterjed a veleszületett és az adaptív immunitás molekuláris és sejt szinten bekövetkező, öregedéssel kapcsolatos változásaira (69-78).

A veleszületett immunitás sejtjei esetében csökkent fagocita kapacitás tapasztalható a monocyta/macrophag valamint neutrophil granulocyta diszfunkció miatt, a natural killer sejtek cytotoxikus és IFN-gamma termelő képessége is hanyatlásnak indul a kor előrehaladtával (69-78).

Az adaptív immunitáshoz a B- és a T-lymphocyták, valamint bizonyos citokinek tartoznak. A B-sejtek közül mind a prekursor, mind a naiv B-sejtek száma csökken, a termelt antitestek hatékonysága és affinitása is zavart szenved. A T-sejtek vonatkozásában ugyancsak csökkenést tapasztaltak, illetve a lymphocyta subpopulációk közti eltolódást is megfigyeltek. Kiemelendő, hogy míg a naiv T-sejtek és a CD4+ T-sejtek száma csökken, addig a memória T-sejteké emelkedik. A citokintermelés egyes kutatások szerint proinflammatorikus irányba tolódik, míg mások annak csökkenését tapasztalták kutatásaik során (69-78).

A bőr antigénprezentáló sejtjei a Langerhans sejtek. Az öregedés során csökken a nyirokcsomókba történő vándorlásuk mértéke, valamint sérül a naiv T-sejteket aktiváló funkciójuk is. Csökken az általuk termelt antimikrobiális peptidek mennyisége, így a tight junction képletekre történő hatásuk kiesése miatt a bőrbarrier sérül (69-78).

A fentebb tárgyalt, életkorral összefüggő bőr- és immunrendszeri jellegzetességek együttese különféle kórképek kialakulására predisponálhatja az idős szervezetet. Ezek nemcsak a malignitásokat, infekciókat, autoimmun eredetű betegségeket, hanem az allergiás betegségeket is magukba foglalják (69-78).

A kontakt szenzibilizáció létrejöttét idős korban a csökkenő mértékű immunológiai válaszreakciók mérsékelnék ugyan, azonban a bőr öregedése miatt bekövetkező könnyebb allergén penetráció, továbbá a környezeti allergén-expozíciók számának és időtartamának emelkedése mégis lehetővé teszi (69-78).

1.4. Kozmetikumok

1.4.1. Definíció

Az európai szabályozások értelmében kozmetikai cikknek minősül minden olyan anyag, amely közvetlen kapcsolatba kerül az epidermisszel, a hajjal, az ajkakkal, a körmökkel, a külső genitáliákkal, a fogakkal, valamint a szájnyálkahártyával, és ezen régiókban tisztító, illatosító, védő, kondicionáló vagy akár korrekciós funkcióval bír. Eszerint az arckrémek, arcmosók, sminktermékek, sminkeltávolítók, szemkörnyék-ápolók, szemfestékek, rúzsok, hajápolási termékek, hajfestékek, samponok, hajkondicionálók, hajkiegyenesítők, tisztálkodószerek, tusfürdők, szappanok, testápolók, balzsamok, fényvédők, parfümök, dezodorok, körömlakkok, géllakkok, műkörmök, fogkrémek, szájvizek kozmetikumoknak minősülnek (79-84).

Napjainkra a kozmetikai ipar kiemelten nagy hangsúlyt fektet a kozmetikumok biztonságosságára. Európai előírás, hogy egyetlen kozmetikum sem okozhat egészségkárosodást, amennyiben azt rendeltetésszerűen használják. Ezzel összhangban az adott termék összetevői toxikológiai és infektológiai szempontból is ellenőrzöttek. Lényeges a kozmetikumok irritatív, illetve kontakt szenzibilizációt provokáló hatása is, mely évtizedek óta ismert (79-84).

A mindennapokban használt kozmetikumok lehetnek gyári készítmények, melyek szigorúan szabályozott körülmények között készülnek, minőségellenőrzési folyamatokon mennek keresztül mielőtt a fogyasztókhöz jutnak, és lehetnek az egyre népszerűbb és divatosabb otthon készített kozmetikumok, amelyek előállítása és receptúrája teljes mértékben egyéni, hatásosságok által nem szabályozott. Egy felmérés szerint egy nő átlagosan 12 (168 féle allergén expozíció), egy férfi pedig 6 (85 féle allergén expozíció) személyes kozmetikumot használ naponta, melyek adverz hatásai nem elhanyagolhatók. A nőknél évente így 23%-ban, míg férfiaknál 13,8-17%-ban alakul ki valamilyen nem kívánt mellékhatás a kozmetikai allergének szenzibilizáló hatása miatt. Egy kutatás adatai alapján az utóbbi évtizedben azonosított új allergének száma 172, közülük 39

kozmetikai összetevő. Jelentőségüket aláhúzza, hogy „Az év kontakt allergénje” címet több évben is kozmetikai allergének nyerték el (79-87).

A kozmetikumok által provokált allergiás reakciók a figyelem középpontjában állnak. Az európai környezeti standard sor tagjai között számos kozmetikai összetevő található. Egyes országok ezen kívül saját kozmetikai allergénsorokat használnak a hatékonyabb diagnosztika érdekében. Az utóbbi években az *European Surveillance System on Contact Allergy* által fogalmazódott meg az igény egy alap kozmetikai EC sor létrehozására, mely a regionális különbségek figyelembevételével, további allergénnel bővíthető. Ennek érdekében 13 európai országban tesztelt, kozmetikai összetevőnek számító allergének listázása történt. Köztük legnagyobb számban konzerválószerket találtak (1, 79-129).

A kozmetikumok által provokált allergiás reakciók száma irodalmi adatok alapján emelkedik. Az illatanyagok után a konzerválószer a leggyakoribb kozmetikum-asszociált környezeti kontakt allergének, ugyanakkor emulzifikáló anyagok, vivőanyagok, fényvédőkomponensek, körömkozmetikumok gyantái is provokálhatnak kontakt szenzibilizációt. Az európai átlagos populáción belül a konzerválószer kontakt szenzibilizáció aránya 6,2% (1, 79-131).

1.4.2. A kozmetikumok allergénjei

1.4.2.1. Konzerválószer

A mikroorganizmusok okozta nem kívánt hatások kivédésére a kozmetikumokban többféle konzerválási módszer áll rendelkezésre. Alapvető, hogy a gyártási folyamatok aszeptikus környezetben menjenek végbe. Kontaminációt a gyártó személyzet, az alkalmazott eszközök, de akár a levegő szennyezettsége is okozhat. Amennyiben ezek kivédése sikeres, az adott termék tárolása, szállítása és használata során is gátolni kell a kórokozók szaporodását. Leggyakrabban *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli*, *Enterobacter gergoviae*, *Serratia marcescens*, valamint gombák (pl.: *Candida albicans*) előfordulását igazolták kozmetikai cikkekben (1, 79-100).

Ezen ágensek ellen fizikai, fiziko-kémiai és kémiai konzerváló stratégiák állnak rendelkezésre. Ezek közé tartozik a megfelelő tárolóeszköz kiválasztása (pl.: pumpás adagolók, tubusok), a kozmetikum alapvető tulajdonságainak változtatása (pl.: pH érték, emulziók használata), valamint a direkt antimikrobiális hatású konzerválószer alkalmazása szerepel. Konzerváló hatás érhető el természetes anyagok (növényi kivonatok, esszenciális olajok), multifunkcionális összetevők (kelátképzők, nedvesítőszer, felületaktív anyagok), valamint szintetikus tartósítószer révén. Magas víztartalommal rendelkező kozmetikumok, higiénés termékek és lokál terapeutikumok kémiai úton ható konzerválószer felhasználását igénylik. (1, 79-141).

A konzerválószer csíraölő tulajdonságú anyagok, amelyek évtizedek óta alkotórészeit képezik különböző kozmetikumoknak. Ezen vegyületek megakadályozzák számos mikroba kolonizációját és elszaporodását az adott termékben. Segítségükkel a készítmények eltarthatósága megnövelhető. Számos előnyös tulajdonságuk (hatékonyság, kedvező ár, non-toxicitás) miatt széleskörben elterjedt használatuk, azonban kontakt szenzibilizációt provokáló hatásuk is régóta ismert (1, 79-100).

Káros hatásokról a XX. század közepétől kezdve jelennek meg közlemények. Az 1950-es és 1960-as években a textilek feldolgozása során használt formaldehid, majd később az 1980-as években felbukkanó Kathon CG® (methilchloroizothiazolinon és methilizothiazolinon 3:1 arányú elegye) kontakt szenzibilizáló hatásáról jelentek meg közlemények. A metildibromo-glutaronitril allergizáló hatására az 1990-es évek második felében, illetve a 2000-es évek elején hívták fel a figyelmet. Az ezredfordulón a methilizothiazolinon először ipari, néhány évvel később kozmetikai cikkek allergénjeként vált jelentőssé. A parabének, melyek az 1930-as évek óta az egyik leggyakrabban használt konzerválószer, kevésbé szenzibilizálnak, mint az újabb típusú tartósítószer. A leggyakrabban alkalmazott konzerválószer közül hét az európai környezeti standard sor részét képezi: paraben, Kathon CG®, methilizothiazolinon, formaldehid, Quaternium-15, PTBP-formaldehid gyanta és a metildibromo-glutaronitril (1, 79-141).

1.4.2.1.1. Paraben

A parabenek világszerte az egyik leggyakrabban használt konzerválószer, kontakt szenzibilizáló hatásuk már az 1940-es évektől kezdve ismert. Kémiai szerkezetüket tekintve a para-hidroxibenzoesav alkil észterei. Megközelítőleg 35 fajta paraben ismert, a metil, etil, propil és butil variánsok a leginkább használatosak. Antimikrobiális spektrumuk Gram-pozitív baktériumokra és gombákra is kiterjed. A különböző parabeneket előszeretettel kombinálják egymással, illetve más konzerválószerrel egyaránt. Ételek, gyógyszerkészítmények és kozmetikumok is tartalmazzák. A parabenek gyakori kozmetikai összetevőnek számítanak bőrápolási termékekben (hidratálók, samponok, hajkondicionálók), ugyanakkor sminktermékek, alapozók, szemkontúrceruzák, rúzsok, szempillafestékek, szájfények, hajfestékek, körömkozmetikumok, fogkrémek és szájvizek is tartalmazzák. A legtöbb problémát a bőrgyógyászati készítmények paraben tartalma okozza, mivel a gyulladt bőrfelületen, sérült bőrbarrieren alkalmazott készítményekből sokkal könnyebben penetrál az allergén (1, 79-91, 93-96, 130, 131).

1.4.2.1.2. Izothiazolinonok

Az izothiazolinonok heterociklusos szerves vegyületek. Baktericid és fungicid hatásuk számottevő. Fontos képviselőjük a Kathon CG[®], illetve a methilizothiazolinon (1, 79-91, 97).

1.4.2.1.2.1. Kathon CG[®]

A Kathon CG[®] a methylchloroizothiazolinon és a methilizothiazolinon 3:1 arányú elegye. Meglehetősen népszerű konzerválószerre vált a széles antimikrobiális spektrumának (Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok, sarjadzó- és penészgombák) és hatásosságának köszönhetően. Gyakran kombinálják parabennel is. Elsőként az 1980-as években ipari, majd háztartási és kozmetikai cikkekben is alkalmazták. Az első kozmetikum-asszociált szenzibilizációs eset 1985-ben került publikálásra. Ezen tartósítószer mindkét összetevőjének allergiás kontakt dermatitist provokáló hatása ismert mind emberek, mind állatok tekintetében. Állatkísérletek azt mutatták, hogy főleg a methylchloroizothiazolinon a fő szenzibilizáló ágens. A Kathon CG[®] kozmetikai expozíciói közül az intim higiénés termékek, hajkozmetikumok, arclemosók, tusfürdők, samponok,

sminktermékek, hidratálók, testápolók, krémek emelhetők ki (1, 21, 22, 46, 79-91, 130-132).

1.4.2.1.2.2. Methilizothiazolinon

A methilizothiazolinon kezdetben a Kathon CG[®] komponenseként volt használatos. Kevésbé erős szenzibilizáló hatást tulajdonítottak neki, mint a methylchlorizothiazolinonnak, így a 2000-es években önálló tartósítószerként is megjelenhetett, először ipari, majd háztartási és kozmetikai termékekben. Az egyre szélesedő expozíció miatt az általa provokált kontakt dermatitiszes esetek is emelkedő tendenciát mutattak. Mind foglalkozási, mind kozmetikum-asszociált esetek is közlésre kerültek. Foglalkozási expozíciók közt festékek, tinták, ragasztók, lakkok említhetők. Háztartási cikkek közül tisztítószeresek (üveg és fa felületek), detergenses, mosogatószeres, öblítők gyakori forrásai ezen tartósítószernek. Kozmetikum-asszociált kontakt dermatitiszes tünetet 2010-ben közöltek először. A methilizothiazolinon fontos konzerválószeres testápolóknak, krémeknek, hajkozmetikumoknak, samponoknak, sprayeknek, kondicionálóknak, hajfestékeknek, szappanoknak, dezodoroknak, sminktermékeknek, szemkontúrceruzáknak, szemhéjfestékeknek, körömkozmetikumoknak, aftershave-eknek, hidratálóknak, önbarnítóknak, fényvédőknek, intim higiénés termékeknek. 2013-ban „Az év kontakt allergénje címet” is megszerezte (1, 21, 22, 79-91, 97, 130-133).

1.4.2.1.3. Formaldehid

A formaldehid színtelen, kellemetlen szagú, gáz halmazállapotú anyag, vizes oldata a formalin. Biocid, tartósító és denaturáló hatása miatt alkalmazzák kozmetikumokban. A formalin irritáló hatása mellett kontakt szenzibilizáló hatása is ismert, melyre először az 1950-es és '60-as években a textíliák (vászon, műselyem, pamut, viszkóz, neopren) feldolgozása során használt formalin hívta fel a figyelmet. Az Európai Unióban, kozmetikumokban való felhasználása igen elterjedté vált. Kozmetikai cikkek közül samponok, hajkondicionálók, hajfestékek, szappanok, detergenses, fürdőolajok, fürdőszók, személyi higiénés termékek, borotvakrémek, hidratálók, arcmaszok, és körömkozmetikumok is tartalmazzák. 2015-ben „Az év kontakt allergénjének” is megválasztották (1, 79-91, 130, 131, 134, 135).

1.4.2.1.4. Formaldehid felszabadító vegyületek

A formaldehid káros tulajdonságainak felfedezése miatt szükségessé vált új, de hasonlóan potens tartósítószer kifejlesztése. Így jöttek létre a formaldehid felszabadító vegyületek. Jellemzőjük, hogy rendelkeznek a konzerváló hatáshoz nélkülözhetetlen formaldehid komponenssel, mely egy másik, nagyobb molekulához kötődik. A formaldehid fokozatosan, de sajnálatosan előre nem megjósolható mennyiségben szabadul fel. Több mint 40 ilyen vegyület jött létre. Közülük az európai környezeti standard sor szűrő allergénként a Quaternium-15-öt és a PTBP-formaldehid gyantát tartalmazza (1, 79-92, 98-100)

1.4.2.1.4.1. Quaternium-15

A Quaternium-15 egy erőteljes szenzibilizáló potenciállal rendelkező, széleskörben elterjedt formaldehid felszabadító vegyület, mely 1984-ben került be az európai környezeti standard sorba. Potens antimikrobiális hatása már alacsony koncentrációval is elérhető, a *Pseudomonas aeruginosa*-ra is kiterjed. Expozíciós forrásai széleskörűek. Ipari termékek közül a detergens, fényszerítők, tinták, festékek, textilkészítéshez használt anyagok, cementanyagok, és fémmegmunkáláshoz használatos folyadékok említendők. Kozmetikumok tekintetében baby-samponok, testápolók, szappanok, fürdősók, szemkontúrceruzák, szemhéjfestékek, szemfestéklemosók, parfümök, hajkondicionálók, hajsprayk, hajfestékek, púdere, rúzsok, körömkozmetikumok, dezodorok, arckrémek, önbarnítók tartalmazzák (1, 79-92, 136, 137).

1.4.2.1.4.2. PTBP-formaldehid gyanta

A PTBP-formaldehid gyanta alkil-fenol típusú formaldehid felszabadító vegyület, a para-tert-buthyl-phenol illetve formaldehid molekulákból áll. Kontakt szenzibilizáló hatása évtizedek óta ismert. Az első kontakt dermatitiszes esetet az 1950-es években közölték egy cipőragasztó kapcsán. A foglalkozási esetek kevesebb számban fordulnak elő, főképp az autóiparban és a cipőgyártásban dolgozók érintettek. A legtöbb, kontakt szenzibilizációval kapcsolatos eset nem-foglalkozási eredetű expozíció következménye, melyek közt ragasztók, végtagprotézisek, bőr óraszíjak, és neopren tartalmú térdvédők által provokált bőrtüneteket találunk. Kozmetikai összetevőként körömkozmetikumok és dezodorok is tartalmazzák (1, 79-92, 98, 99, 138, 139).

1.4.2.1.5. Metildibromo-glutaronitril

A metildibromo-glutaronitril (1,2-dibromo-2,4-dicianobutan) az Euxyl K-400 nevű keverék egyik alkotóeleme (metildibromo-glutaronitril és 2-fenoxyethanol 4:1 arányú elegye). A két vegyület közül egyértelműen az előbbi a szenzibilizáló vegyület. Európában 1985-ben, az Egyesült Államokban 1990-ben alkalmazták először. A metildibromo-glutaronitril főképp kozmetikum-asszociált kontakt allergénként ismeretes. Az első, allergizáló hatásáról beszámoló közlemény egy Euxyl K-400-at tartalmazó ráncatlanító krém által arcon és nyakon provokált kontakt dermatitisről számolt be. Mind a lemosható, mind a bőrön fennmaradó kozmetikumokból történő európai kitiltásának ellenére napjainkban is előfordulnak ezen tartósítószer által provokált kontakt dermatitiszes esetek. Samponok, szappanok, lemosók, testápolók, sminktermékek, sminklemosók, nedves törülközők jelentik expozíciós forrásait (1, 79-91, 140, 141).

1.4.2.2. Illatanyagok, esszenciális olajok, helyileg alkalmazott növényi anyagok

A kozmetikumokban az illatok alkalmazásának célja a kellemes élményen túlmenően az összetevők esetlegesen kellemetlen szagának maszkolása. A kozmetikumokban használt illatok lehetnek természetesek vagy szintetikusán előállítottak. A természetesek növényekből nyert balzsamokban, koncentrátumokban, esszenciális olajokban megtalálható illatok, míg a szintetikus illatokat mesterséges úton, bizonyos kémiai összetevők segítségével alkotják meg. Az esszenciális olajokat növényekből gőzdesztillációval vagy mechanikai feldolgozással, esetleg szárazdesztillációval nyerik ki. A természetben megtalálható különböző gyógynövényeket ugyancsak felhasználják kozmetikumok összetevőjeként is (1, 79, 101-110).

A leggyakoribb, bizonyítottan kontakt szenzibilizáló hatású, kozmetikumokban megtalálható illatanyagok, esszenciális olajok és növényi anyagok: fragrance mix I, fragrance mix II, perubalzsam, pix, kolofónium, primin, szeszkviterpén lakton, propolisz, teafaolaj, levendulaolaj, borsmentaolaj, geraniumolaj, terpentín, fodormentaolaj, ylang-ylang, eukaliptuszolaj és citromfűolaj, rozmaring, Aloe vera (1, 79, 101-110).

1.4.2.3. Elegyítőszer, adalékanyagok

A kozmetikumok előállítása során bizonyos elegyítőszer, adalékanyagok, egyéb összetevők hozzáadása szükséges a készítmény fiziko-kémiai tulajdonságainak javítása, stabilizálása céljából. Ezen vegyületek kontakt szenzibilizáló hatása szintén ismert. Ehhez a csoporthoz tartozó kontakt allergének: propilénglikol, pentilénglikol, caprylilglükol, cocamid-diethanolamid, alkil-glükózidok, ethylhexylglycerin (1, 79, 111-117.).

1.4.2.4. Anti-aging összetevők

Az öregedés folyamatának megállítása, a bőrminőség javítása, a bőr revitalizációja a kozmetikai ipar egyik fő célkitűzése. Napjainkban ennek megfelelően számos anti-aging kezelés és kozmetikai termék vált elérhetővé. Döntő többségük antioxidáns hatással rendelkező vegyületeket használ fel. Az anti-aging összetevők közül az alábbiak kontakt szenzibilizáló hatásáról született publikáció: tioktánsav (α -liponsav; 1,2-ditiolán-3-pentánsav), resveratrol, C-vitamin, tokoferol, retinil-palmitát, 3-o-etil-aszkorbinsav, bakuchiol, izopropil-metilfenol (o-cymen-5-ol), aszkorbil-tetraizopalmitát (1, 79, 118-125)

1.4.2.5. Akrilátok

Az akrilátok szintetikus termoplasztikus gyanták. Kozmetikai expozícióikat tekintve körömkozmetikumok, műszempilla ragasztók, esztétikai kezelésben használt töltőanyagok alkotói. A körömök legkülönbözőbb módon történő díszítése manapság virágkorát éli, azonban a kontakt szenzibilizáció lehetőségével ezen esetekben is számolnunk kell. Az akrilátok közül allergológiai szempontból a metil-metakrilát, a cianoakrilátok, 2-hidroxietyl-metakrilát emelhető ki (1, 79, 126, 127).

2. CÉLKITŰZÉSEK

Munkám során a kontakt szenzibilizáció klinikai jellegzetességeinek vizsgálatát tűztem ki célul, figyelembe véve az ezt befolyásoló tényezők szerepét. Ezek közül a betegek individuális, genetikailag meghatározott atópiás alkatának, a betegek környezetében fellelhető meghatározott kozmetikai allergéneknek (konzerválószer), valamint az életkornak (felnőtt és idősor) a kontakt szenzibilizációra gyakorolt hatását vizsgáltam két felmérés keretében.

2.1. Konzerválószer kontakt szenzibilizáció vizsgálata felnőtt AD-s betegeken

Első felmérésemben a felnőtt AD-s, EC tesztelt betegek körében jelentkező konzerválószer kontakt szenzibilizációt vizsgáltam 2007-2021 között, 15 éves periódusban. Kutatásomban a 18 év feletti atópiás betegcsoportban kívántam felmérni az európai környezeti standard EC sorozatban megtalálható hét konzerválószer (paraben, Kathon CG[®], methylizothiazolinon, formaldehid, Quaternium-15, PTBP-formaldehid gyanta és metildibromo-glutaronitril) kontakt szenzibilizáló vonatkozásait. Munkám célja ezen betegpopuláció által a mindennapokban gyakran alkalmazott kozmetikumokban, lokális terapeutikumokban fellelhető konzerválószer veszélyeinek felmérése, így a megfelelő betegdukáció elősegítése.

Legjobb tudásom szerint ezen vizsgálat az irodalomban az első, kizárólag a felnőtt atópiás-konzerválószer érzékeny betegpopulációra koncentrált felmérés.

2.2. Az időskori kontakt szenzibilizáció klinikai jellegzetességei

Második vizsgálatomban a 60 év feletti, EC tesztelt betegpopuláció klinikai jellegzetességeit tekintettem át többszáz fős beteganyagon korcsoportok, valamint a leggyakoribb környezeti kontakt allergének függvényében. A vizsgálati periódus öt évet foglal magába (2015-2019), melynek kezdőpontja jelentős: munkám a methylizothiazolinon európai környezeti standard sorba történő hivatalos beemelését követő első, európai, időskori kontakt allergiával foglalkozó felmérés. Ezen túlmenően szintén elsőként vizsgáltam ebben a betegcsoportban a magyar alapillatsorozat allergénjeit is az európai környezeti standard sorral egyidejűleg.

3. MÓDSZEREK

3.1. Konzerválószer kontakt szenzibilizáció vizsgálata felnőtt AD-s betegeken

A 2007-2021-es vizsgálati periódus során 5790 felnőtt beteg EC tesztelése történt a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Allergológiai Laboratórium és Szakambulanciáján az európai környezeti standard sorral, mely hét konzerválószer tartalmaz: paraben, Kathon CG®, methilizothiazolinon, formaldehid, Quanternum-15, PTBP-formaldehid gyanta és metildibromo-glutaronitril.

Az 5790 beteg közül 723 volt a fenti konzerválószerek valamelyikére érzékeny, 639 beteg pedig AD-ben szenvedett. Ezen két csoport metszetét 68 beteg adta, akiknél AD és konzerválószer érzékenység egyidejűleg fennállt. Ezen betegcsoport adatai nem, konzerválószer, konzerválószer-poliszenzibilizáció, korcsoport, a tünetek klinikai lokalizációja, valamint társult szenzibilizáció szerint kerültek csoportosításra.

3.2. Az időskori kontakt szenzibilizáció klinikai jellegzetességei

A 2015-2019-es periódusban 1698 felnőtt beteg EC tesztelése történt a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Allergológiai Laboratórium és Szakambulanciáján.

Az 1698-ból vizsgálatomba azon betegek kerültek bevonásra, akik 60. életévüket betöltötték. E kritériumnak 600 beteg felelt meg, akik mindegyike tesztelésre került az európai környezeti standard sorral, valamint közülük 440 beteg egyidejűleg az alapillat-sorozattal is. Ezen betegek adatainak feldolgozása során két nagy csoportot alkottam: a teljes 60 év feletti betegpopuláció, valamint a pozitivitást mutató 60 év feletti betegcsoport. A két csoport jellemzése diagnózisok, nemek, korosztályok (60-69 évesek, 70-79 évesek, 80 év feletti) szerint történt. A pozitivitást mutató betegek közt a tünetek klinikai lokalizációja, valamint a leggyakoribb környezeti kontakt allergének is rögzítésre kerültek korcsoportok szerint.

3.3. Metodika

Vizsgálataim során a Brial allergEAZE Gesellschaft mit beschränkter Haftung (GmbH) (Németország, Graven) által előállított európai környezeti standard rutin sor és alapillatsor standardizált allergénjeit használtuk fel a betegek EC tesztelésére. Az antigének döntő többsége vazelinben oldott, a formaldehid, a propilén-glikol, a Kathon CG® és a methilizothiazolinon kivételével, amelyek vizes fázisban kerültek felhasználásra. Az allergéneket Curatest (Lohmann & Rauscher International GmbH & Co, KG D-56579 Rengsdorf, Németország) tesztapasszal rögzítettük a betegek tünetmentes hátbőrére.

Az allergének által kiváltott reakciók értékelése a mindenkori metodikai előírásoknak megfelelően a 20-60. percben, 48, 72, 96 órában és a 7. napon történt az 1. táblázatban összefoglalt értékelési szempontok szerint (7, 8). A tesztelés során igazolt korai és késői pozitívítások az anamnesztikus adatokkal és a látott klinikai képpel együtt értékelendők.

Az EC tesztelést megelőzően minden beteg az EC tesztek elvégzésére vonatkozó SE-BOR-BA-20 kódú „Tájékozott Beteg-beleegyező Nyilatkozat”-ot aláírta. A vizsgálataimhoz külön etikai engedély nem volt szükséges, tekintettel arra, hogy az EC teszt a kontakt szenzibilizáció kimutatásának standard vizsgáló módszere a mindennapi bőrgyógyászati-allergológiai gyakorlatban világszerte, melynek szabályrendszerét nemzetközi szervezetek koordinálják.

A disszertációmban feltüntetésre kerülő klinikai tünetekről és EC tesztreakciókról készült fotók a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Fotóarchívumából származnak. A fotók készítéséhez, illetve azok oktatási, kutatási célokra történő felhasználásához minden beteg hozzájárult a SE-BOR-BA-21 kódú „Tájékozott Beteg-beleegyező Nyilatkozat: Fényképes Dokumentáció” aláírásával.

1. táblázat: Az EC próbák értékelésének kritériumai (7)

Az EC próbák értékelése		
Jelzés	Reakció	Klinikai tünet
?+	igen gyenge, kétes	minimális erythema
+	gyengén pozitív	erythema, infiltráció, esetleg papulák
++	mérsékelten pozitív	erythema, infiltráció, papulák, vesiculák
+++	erősen pozitív	erythema, papulák, összefolyó vesiculák
IR	irritatív reakció	különböző típusok (bulla, nekrosis)
-	negatív	tünetmentes
NT	nem vizsgált	

3.3.1. Az európai környezeti standard rutin sor allergénjei

A felnőttkori AD-konzerválószer érzékenységet, valamint az időskori kontakt szenzibilizáció klinikai jellegzetességeit felmérő vizsgálatunkban az európai környezeti standard rutin sor allergénjeivel teszteltünk (2. táblázat).

2. táblázat: Az európai környezeti standard rutin sor allergénjei (kiemelve a vizsgált hét konzerválószer)

	Európai környezeti standard rutin sor allergéjei (allergén koncentráció)	Tesztelés idő-tartama (év)
1.	Neomycin-szulfát (20%)	2007-
2.	Benzocain (5%)	2007-
3.	Jodchlor-oxychinolin (vioform) (5%)	2007-
4.	Paraben (keverék) (16%)	2007-
5.	Lanolin alkohol (30%)	2007-
6.	Primin (0,01%)	2007-
7.	Sesquiterpen lacton (0,1 %)	2007-
8.	Phenylbutazon (10%)	2007-
9.	Króm (kalium-dikromát) (0,5%)	2007-
10.	Nikkel (II)-szulfát (5%)	2007-
11.	Kobalt (II) klorid (1%)	2007-
12.	Thiuram mix (1%)	2007-
13.	2-mercaptobenzothiazol (2%)	2007-
14.	Kolofónium (20%)	2007-
15.	Fakátrány (12%)	2007-
16.	Perubalzsam (25%)	2007-
17.	Lyrál® (5%)	2018-
18.	Para-feniléndiamin (PPD) (1%)	2007-
19.	Higany(II)-amidoklorid (1%)	2007-
20.	Formaldehid (2%)	2007-
21.	N-isopropil-N'-fenil-p-feniléndiamin (IPPD) (0,1%)	2007-
22.	Propilenglikol (20%)	2007-
23.	Thiomersal (0,1%)	2007-

A 39. oldalon lévő 2. táblázat folytatása

	Európai környezeti standard rutin sor allergéjei (allergén koncentráció)	Tesztelés időtartama (év)
24.	Quaternium-15 (1%)	2007-
25.	Kathon CG® (0,01%)	2007-
26.	Resorcin (2%)	2007-
27.	Propolisz (10%)	2007-
28.	PTBP-formaldehid gyanta (1%)	2007-
29.	Fragrance mix I (8%)	2007-
30.	Higanyklorid (0,1%)	2007-
31.	Epoxy gyanta (1%)	2007-
32.	Budesonid (0,1%)	2007-
33.	Tixocortol-21-pivalát (1%)	2007-
34.	Metildibromo-glutaronitril (0,3%)	2007-
35.	Fragrance mix II (14%)	2007-
36.	Levendulaolaj (2%)	2013-
37.	Methilizothiazolinon (0,2%)	2014-
38.	2-hidroxyetil-metakrilát (2%)	2017- (2016-ban 98 betegen)
39.	Metil-metakrilát (2%)	2017- (2016-ban 98 betegen)
40.	Etil-akrilát (0,1%)	2017- (2016-ban 98 betegen)
41.	Cocamidopropil-betain (1%)	2013-
42.	d-Limonene (10%)	2017.10.24.-
43.	Linalool (10%)	2017.10.24.-
44.	Lauril-glükózid (3%)	2018-
45.	Decil-glükózid (5%)	2018-
46.	Szorbitánszeszkvieleát (20%)	2019.08.16.-
47.	Terpentin (0,3%)	2007-2017
48.	Evernia furfuracea (1%)	2019.02.19.-

3.3.2. Az alapillatsor allergénjei

Az időskori kontakt szenzibilizáció vizsgálatában az európai környezeti standard rutin sor mellett a betegek egy része a laboratóriumunk alapillatsorával egyidejűleg is tesztelésre került (3. táblázat)

3. táblázat: Az alapillatsor allergénjei

	Alapillatsor allergének (allergén koncentráció)	Tesztelés időtartama (év)
1.	Benzoesav (5%)	2015-
2.	Fahéjolaj (0,5%)	2015-
3.	Vanília (10%)	2015-
4.	Kámfor (1%)	2015-
5.	Mentol (1%)	2015-
6.	Szorbinsav (2%)	2015-

4. EREDMÉNYEK

4.1. Konzerválószer kontakt szenzibilizáció vizsgálata felnőtt AD-s betegeken

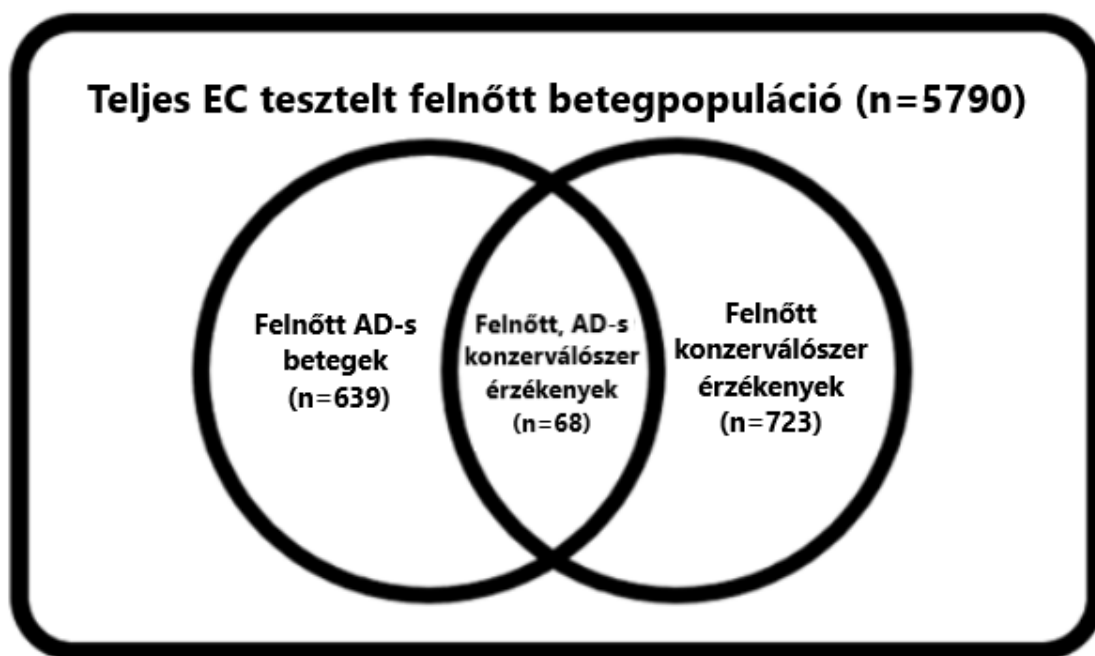
4.1.1. AD-s betegpopuláció

A teljes, 15 éves periódusban EC tesztelt felnőtt betegpopulációból (n=5790) 639 beteg (11,03%) volt atópiás. Közülük 390 (61,03%) felnőtt AD-s beteg esetében találtunk legalább egy kontakt túlérzékenységet az európai környezeti standard sor allergénjei közt. A 390 felnőtt atópiás közül 68 beteg (17,4%) esetében találtunk legalább egy pozitív reakciót valamely konzerválószerre.

A 639 felnőtt atópiás esetében 68 betegnek (10,6%) volt legalább egy konzerválószer-pozitivitása. (12. ábra).

4.1.2. A konzerválószer szenzibilizált betegpopuláció

Az 5790 EC tesztelt felnőtt beteg közül 723 esetben (12,5%) igazoltunk legalább egy pozitív reakciót valamely konzerválószerre. Közülük 68 beteg AD-s volt (a konzerválószer szenzibilizált betegcsoport 9,4%-a) (12. ábra).



12. ábra: Az EC tesztelt betegpopuláció megoszlása

4.1.3. Felnőtt AD-s konzerválószer érzékeny betegpopuláció (n=68)

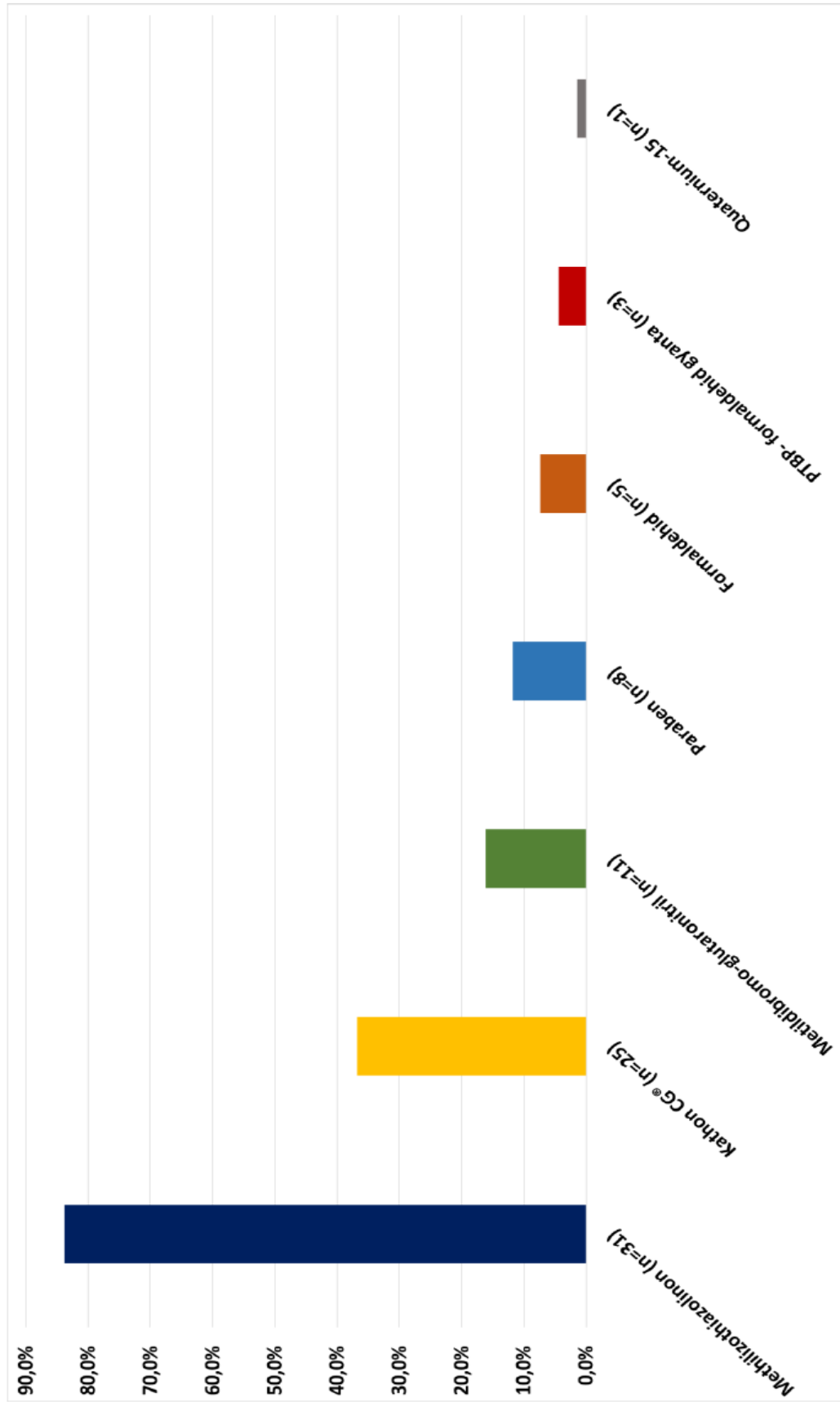
A vizsgálatom további részében a fenti két halmaz (12. ábra) metszetét alkotó, felnőtt AD-s konzerválószer szenzibilizált 68 beteg adatainak feldolgozásával foglalkoztam.

4.1.3.1. Nemek szerinti megoszlás

A 68 beteg között nemek tekintetében 3:1-es nő:férfi arányt találtam, a betegek 75,0%-a nő, 25,0%-a pedig férfi volt.

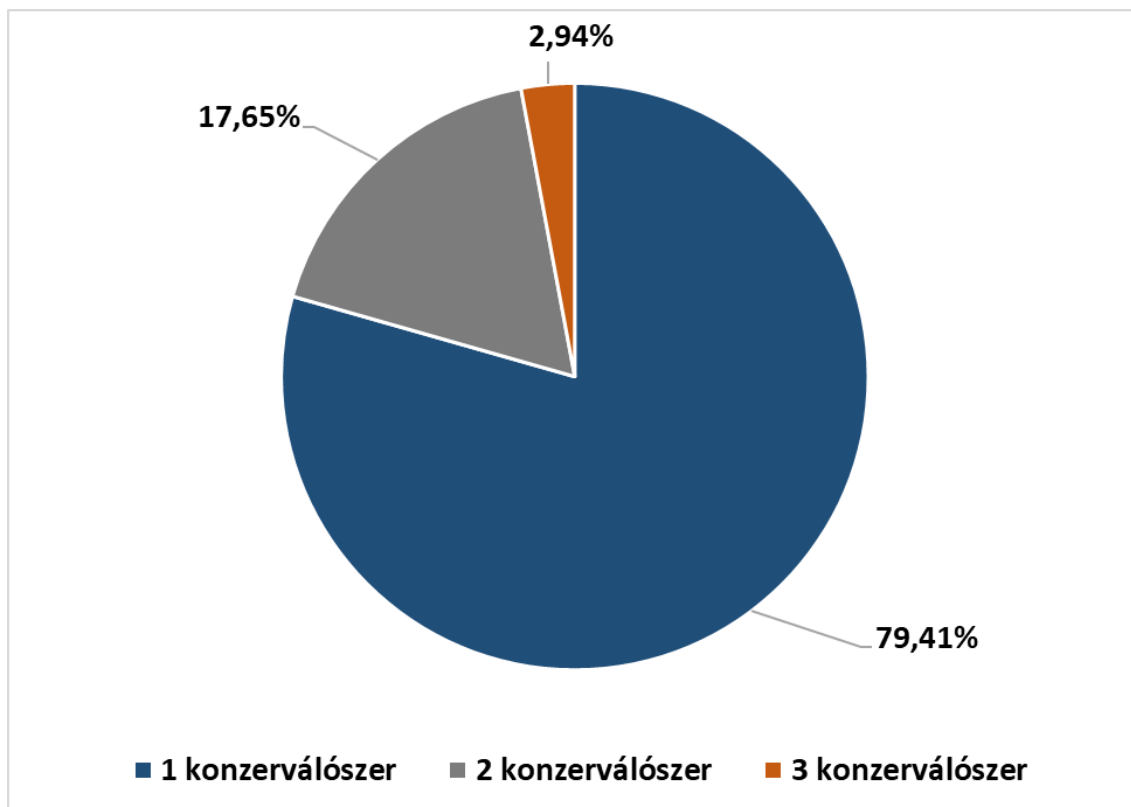
4.1.3.2. Konzerválószer érzékenységi és polyszenzibilizáció

A 68 konzerválószer érzékeny felnőtt AD-s beteg esetében felmértem a vizsgált hét konzerválószer által provokált kontakt szenzibilizáció gyakorisági sorrendjét. Úgy találtam, hogy az első helyen a methylizothiazolinon áll 83,8%-kal (2014-től tesztelt, n=37), melyet a Kathon CG® (36,8%), a metildibromo-glutaronitril (16,2%), a parabén (11,8%), a formaldehid (7,4%), a PTBP-formaldehid gyanta (4,4%), és a Quaternium-15 (1,5%) követ (13. ábra).

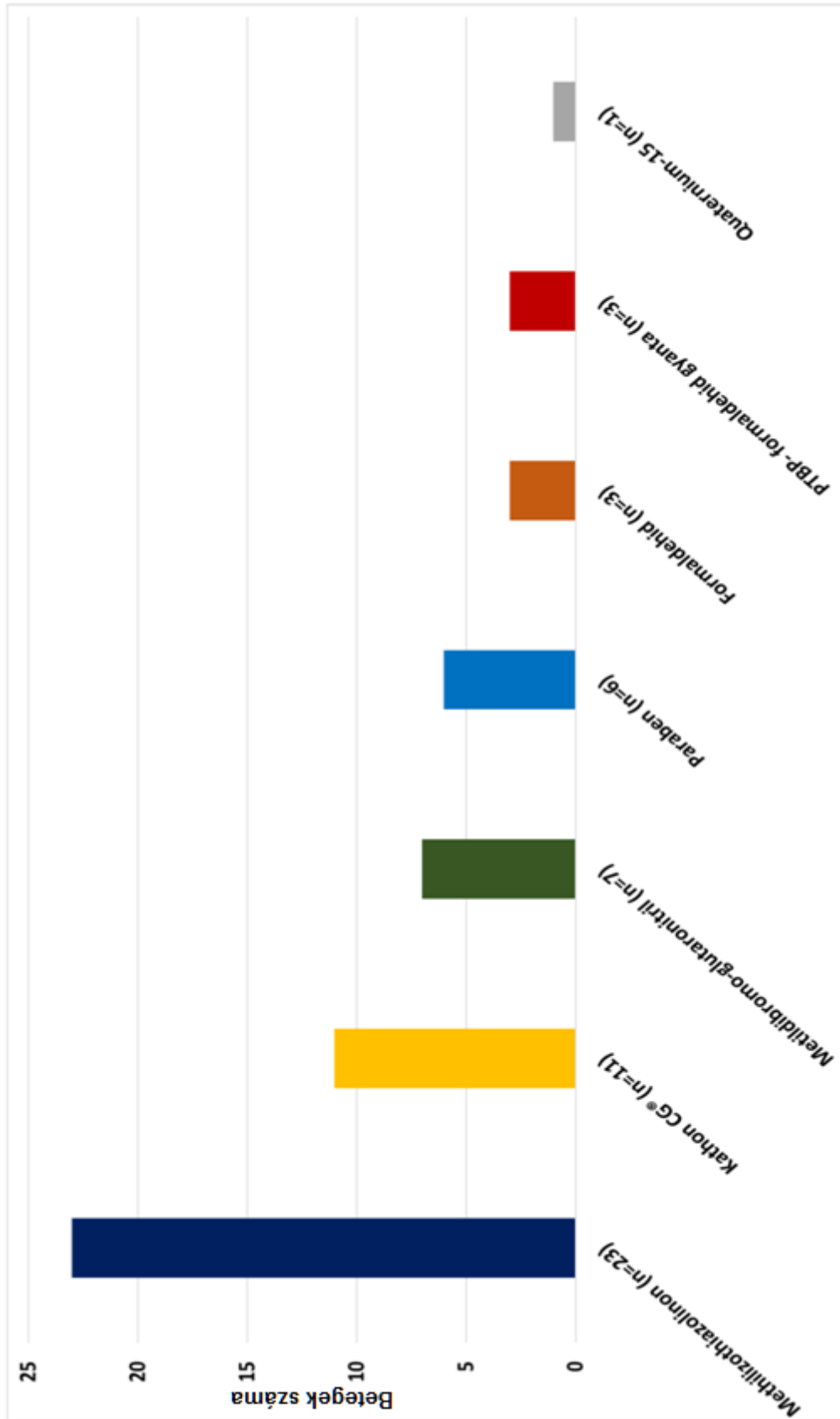


13. ábra: A konzerválószer érzékeny felnőtt AD-s betegpopuláció allergének szerinti megoszlása (n=68)
Methizothiazolinon 2014-től tesztelve (n=37)

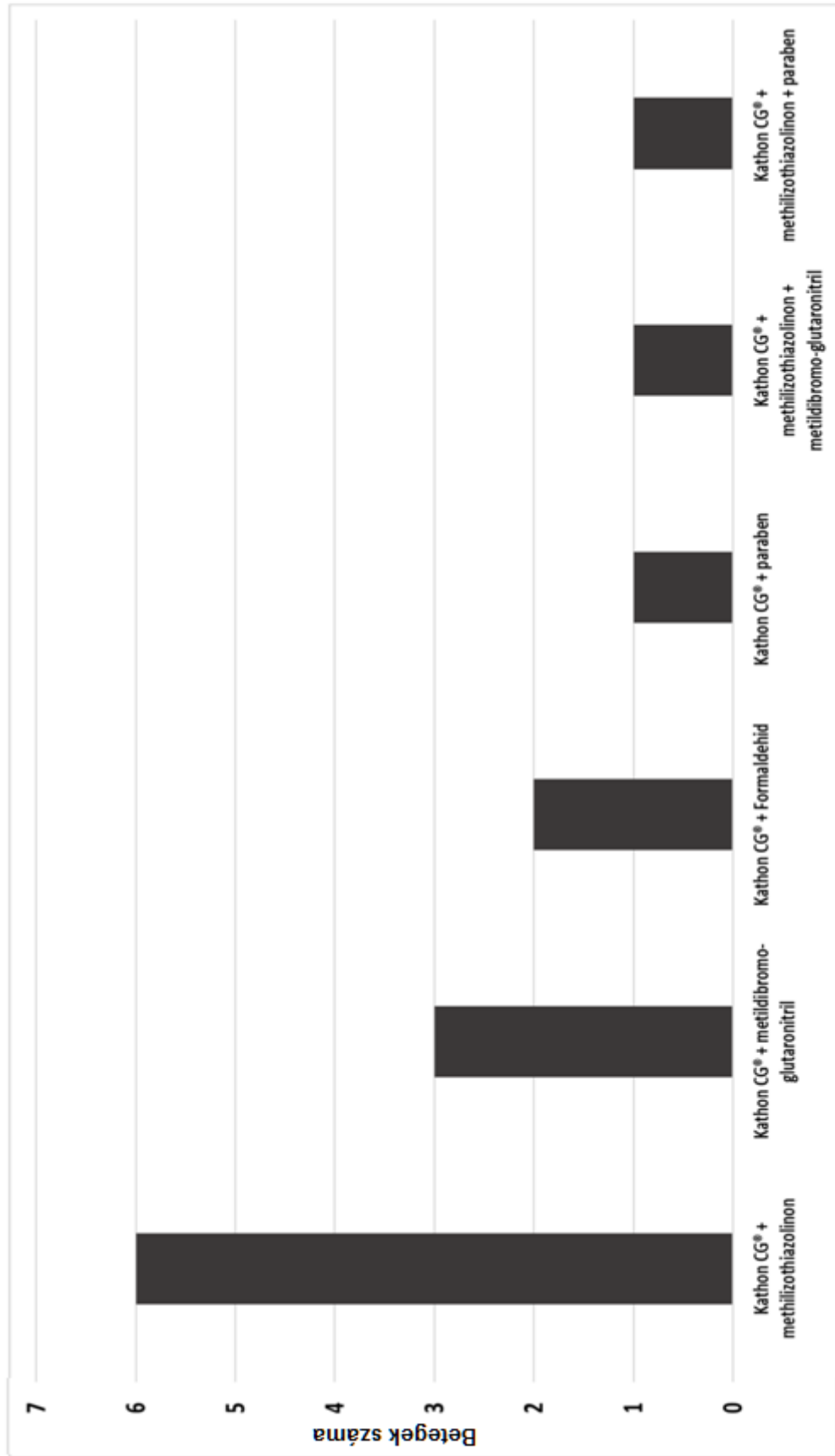
A konzerválószer-poliszenzibilizáció vonatkozásában megvizsgáltam az egy, kettő, illetve a három vagy több konzerválószerre túlérzékeny betegek arányát. A betegek legnagyobb hányada, 79,41%-a egy tartósítószerre volt érzékeny. Ezek között a leggyakoribbnak a methylizothiazolinon, a Kathon CG[®] és metildibromo-glutaronitril adódott. Két konzerválószerrel volt szenzibilizált a betegek 17,65%-a, melyek közt a leggyakoribb kombináció a Kathon CG[®] + methylizothiazolinon volt. A valódi konzerválószer-poliszenzibilizáció (három vagy több konzerválószer érzékenysége) a betegek 2,94%-nál fordult elő. A felmérésben az alábbi kombinációk mutatkoztak: Kathon CG[®] + methylizothiazolinon + metildibromo-glutaronitril és a Kathon CG[®] + methylizothiazolinon + parabén (14. ábra, 15. ábra és 16. ábra).



14. ábra: A konzerválószer túlérzékenység és poliszenzibilizáció megoszlása a felnőtt AD-s konzerválószer érzékeny betegpopulációban (n=68)



15. ábra: Az egy konzerválószer érzékenységgel rendelkező felnőtt AD-s konzerválószer szenzibilizált betegpopuláció megoszlása



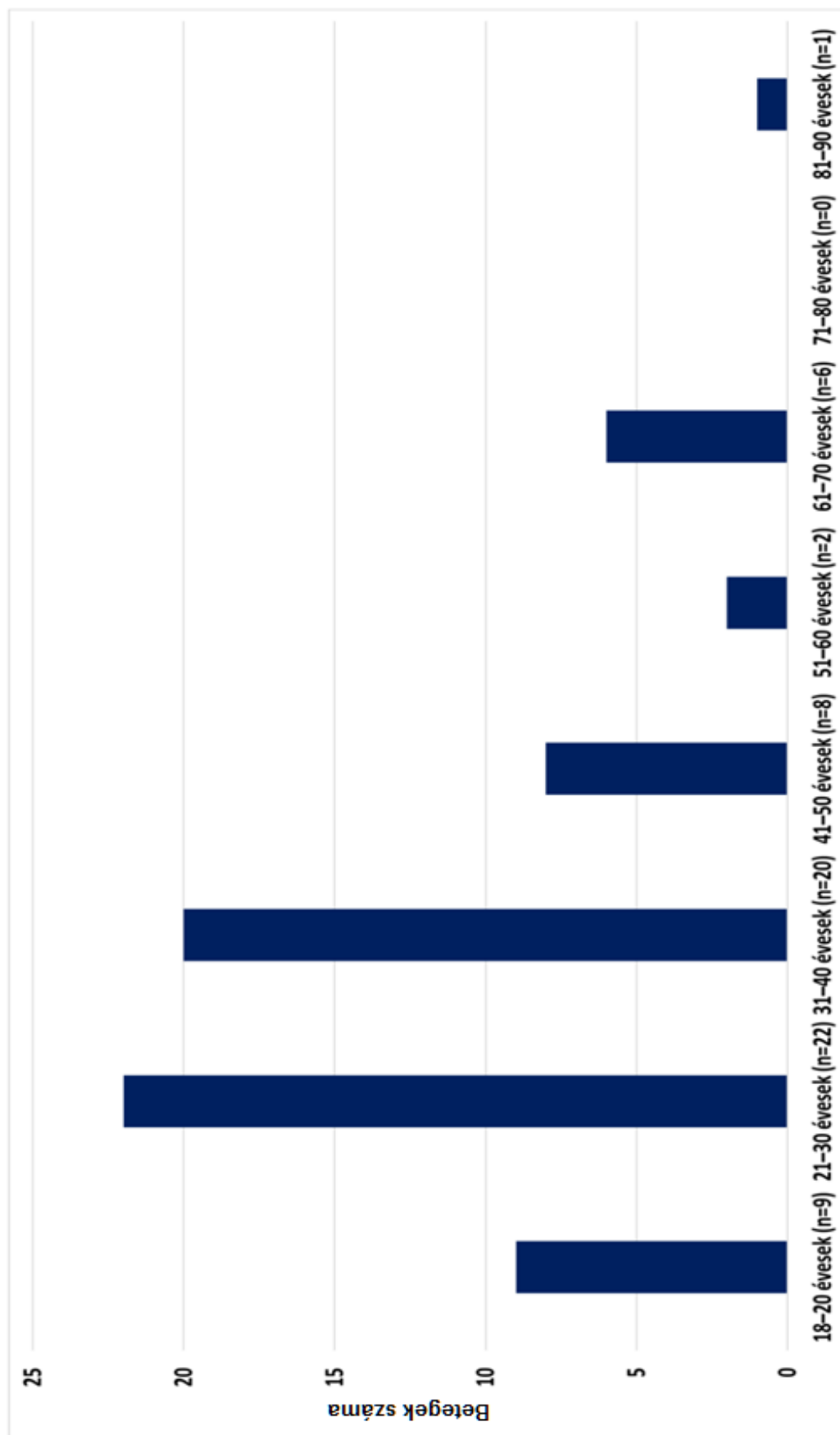
16. ábra: A kettő vagy három konzerválószer érzékenységgel rendelkező felnőtt AD-s konzerválószer szenzibilizált betegpopuláció megoszlása

4.1.3.3. Korcsoportok szerinti megoszlás

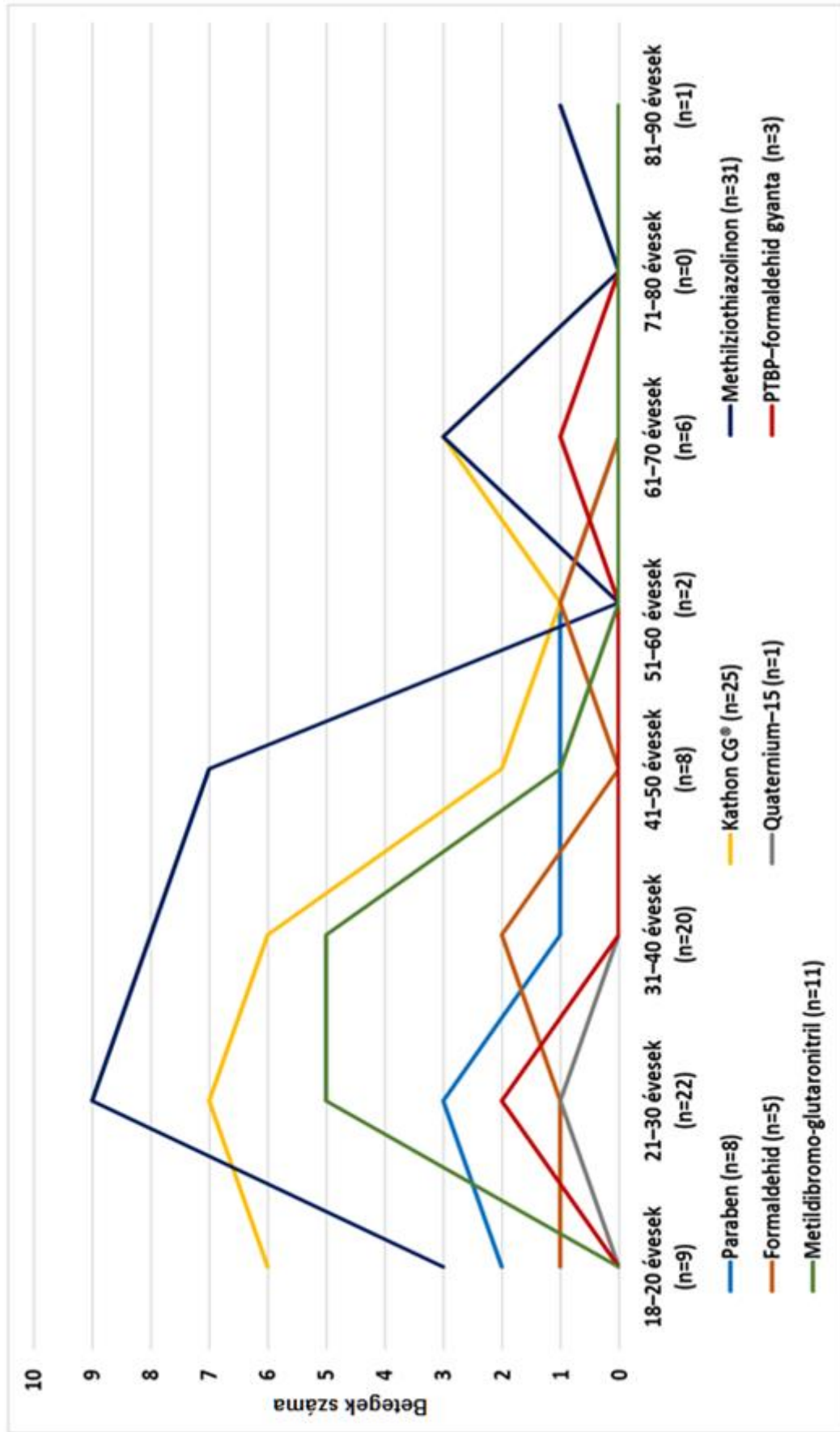
A felnőtt, AD-s konzerválószer túlérzékeny betegpopulációban a korcsoportok vonatkozásában áttekintettem az összesített megoszlást, valamint az egyes konzerválószer egyedi korfüggvényeit is megvizsgáltam. Ehhez összesen nyolc korcsoportot hoztam létre, melyek mindegyike /az elsőt (18-20 évesek) kivéve/ 10 évet foglal magába (*17. és 18. ábra*).

A vizsgált betegpopuláció korosztályok szerinti összesített eloszlása alapján a betegek legnagyobb hányada a 21-30 (22 beteg) és a 31-40 (20 beteg) éves korcsoportba tartozott. Ezt követte a 18-20 évesek csoportja (9 beteg). Kisebb számban fordultak elő a 41-50 (8 beteg) és a 61-70 (6 beteg) évesek (*17. ábra*).

Az egyes konzerválószer korfüggvényét tekintve mind a hét konzerválószer allergén esetében a 21-40 éves korcsoportokban azonosítható csúcs, a legtöbb pozitívítást ebben az életkori sávban regisztráltam. Ezen túlmenően a Kathon CG[®], a methylizothiazolinon és a PTBP-formaldehid gyanta görbájén a 61-70 évesek korcsoportjában egy kisebb csúcs is azonosítható. Konzerválószer szenzibilizáció az 51-60 éves korcsoportban nem volt jellemző (*18. ábra*).



17. ábra: A felnőtt AD-s konzerválószer érzékeny betegpopuláció (n=68) korcsoportok szerinti megoszlása



18. ábra: A konzerválószer korfüggvényei a felnőtt AD-s konzerválószer érzékeny betegpopulációban

4.1.3.4. Klinikai tünetek lokalizációja konzerválószer szerint

A felnőtt, AD-s konzerválószer érzékeny betegek klinikai tünet-lokalizációjának felméréséhez kilenc lokalizáció-csoportot alkottam a konzerválószer allergén pozitivitások összegzéséhez (4. táblázat).

A betegek többségénél úgy találtam, hogy leginkább a felső és az alsó végtagok voltak érintettek.

Az egyes allergének szerinti megoszlás áttekintése során a paraben, a Kathon CG[®] és a methilizothiazolinon esetében szintén döntően a végtagok emelhetők ki. A methilizothiazolinon vonatkozásában az arc-nyak-periorbitális régió érintettsége is jelentős. Az arci és nyaki érintettség a Kathon CG[®] és a metildibromo-glutaronitril esetében is számottevő. Az egyéb régiók (száj, fülek, axilláris és inguinalis régiók) érintettsége leginkább a methilizothiazolinon és a metildibromo-glutaronitril túlérzékeny betegeknél regisztrálható (4. táblázat).

4. táblázat: A klinikai tünetek lokalizációja a felnőtt AD-s konzerválószer érzékenyek között allergének szerint

	Paraben (fő)	Kathon CG® (fő)	Methyl- izothiazolinon (fő)	Formaldehid (fő)	Quaternium-15 (fő)	PTBP- form- aldehid gyanta (fő)	Metildibromo- glutaronitril (fő)
Arc	3	6	12	2	0	2	8
Periorbitális régió	0	5	11	3	1	2	6
Hajas fejbőr	0	3	6	2	0	0	6
Nyak	1	4	8	3	0	0	7
Felső végtagok	7	21	23	4	0	1	11
Alsó végtagok	4	10	14	3	0	0	7
Törzs	1	5	10	2	0	0	6
Anogenitális- gluteális régió	1	4	5	2	0	0	6
Egyéb (száj, fülek, axillaris régió, inguinalis régió)	3	5	11	2	0	1	7

4.1.3.5. A konzerválószerkehez társult további szenzibilizáció

A konzerválószerke egymással való társulásán túlmenően megvizsgáltam, hogy melyek a leggyakoribb egyéb, hozzájuk társult környezeti kontakt allergének a felnőtt, AD-s konzerválószer érzékeny betegpopulációban.

Az első helyen a nikkel (22 beteg) szerepel, melyet a lanolin (13 beteg), a perubalzsam (11 beteg), a propilénglikol és a thiomersal (10 beteg), a fakátrány (9 beteg), a Fragrance mix II és a thiuram mix (7 beteg), a higany-klorid, a kobalt és a Fragrance mix I (6 beteg) követ (5. táblázat).

5. táblázat: A felnőtt konzerválószer érzékeny AD-s betegek egyéb társult allergénjei

Allergén (koncentráció)	Felnőtt konzerválószer érzékeny AD-s betegek (n=68) (fő)	Tesztelt periódus (év)
Nikkel (II)-szulfát (5%)	22	2007-
Lanolin alkohol (30%)	13	2007-
Perubalzsam (25%)	11	2007-
Propilénglikol (20%)	10	2007-
Thiomersal (0,1%)	10	2007-
Fakátrány (12%)	9	2007-
Fragrance mix II (14%)	7	2007-
Thiuram mix (1%)	7	2007-
Higany-klorid (0,1%)	6	2007-
Kobalt(II)-klorid (1%)	6	2007-

Az 53. oldalon lévő 5. táblázat folytatása

Allergén (koncentráció)	Felnőtt konzerválószer érzékeny AD-s betegek (n=68) (fő)	Tesztelt periódus (év)
Fragrance mix I (8%)	6	2007-
Higany (II)-amidoklorid (1%)	5	2007-
Kálium dikromát (0,5%)	5	2007-
Para-feniléndiamin (1%)	5	2007-
Propolisz (10%)	5	2007-
Budezonid (0,1%)	3	2007-
Kolofónium (20%)	3	2007-
Lyrál® (5%)	3	2018-
Evernia furfuracea (famoha) (1%)	3	
Benzocain (5%)	2	2007-
Jodchlor-oxychinolin (vioform) (5%)	1	2007-
Tixocortol-21-pivalát (1%)	1	2007-
Primin (0,01%)	1	2007-
N-isopropil-N'-fenil-p- feniléndiamin (0,1%) (0,1%)	1	2007-
Rezorcín (2%)	1	2007-
2-mercaptobenzothiazol (2%)	1	2007-
Cocamidopropil betain (1%)	1	2013-
Decil-glükózid (5%)	1	2018-
Metil-metakrilát (2%)	1	2017- (98 beteg 2016-ban)

4.2. Az időskori kontakt szenzibilizáció klinikai jellegzetességei

4.2.1. A teljes tesztelt betegpopuláció (2015-2019)

A 2015-2019-ig terjedő vizsgálati periódusban összesen 1698 beteg került EC tesztelésre. Közülük a teljes, 60 év feletti populációt 600 beteg alkotta. Ezen 600 beteg mindegyikét az európai környezeti standard sorral, valamint közülük 440 beteget az alapillatsorozattal is teszteltük egyidejűleg. A korcsoportok vizsgálata céljából a 60-69 évesek, a 70-79 évesek és a 80 év feletti korosztályait különítettem el (6. táblázat).

6. táblázat: Az európai környezeti standard sorral (n=600) és az alapillatsorral (n=440) tesztelt betegpopuláció nemek és korcsoportok szerinti megoszlása (betegszám)

	Európai környezeti standard sor (fő)			Alapillatsor (fő)		
	Teljes	Férfi	Nő	Teljes	Férfi	Nő
60-69 évesek	348	72	276	262	50	212
70-79 évesek	210	46	164	147	33	114
80 év feletti	42	10	32	31	6	25
Teljes	600	128	472	440	89	351

4.2.2. A teljes, 60 év feletti betegpopuláció (n=600)

4.2.2.1. Kontakt szenzibilizáció és diagnózisok szerinti megoszlás

Az összesen 600, 60 év feletti beteg több mint felénél, 54,8%-nál (329 beteg) találtam szenzibilizációt legalább egy környezeti kontakt allergénre (7. táblázat).

A 600 tesztelt beteg esetében kitértem a leggyakoribb diagnózisok szerinti megoszlásra. A leggyakoribb diagnózis a teljes 600 fős betegpopulációban a kontakt dermatitis volt (382 beteg, 63,7%), melyet a psoriasis (37 beteg, 6,2%), a stasis dermatitis (29 beteg, 4,8%) és a rosacea (29 beteg, 4,8%) követett (7. táblázat).

4.2.2.2. Nemek szerinti megoszlás

A 60 év feletti, 600 fős betegpopuláció nemek szerinti megoszlása alapján női predominancia igazolódott, 472 nő (78,7%) és 128 férfi (21,3%) beteget regisztráltam. A nők esetében a diagnózisok vonatkozásában a kontakt dermatitist a psoriasis (28 beteg) és a rosacea (26 beteg) követte, míg férfiaknál a stasis dermatitis (12 beteg) következett a sorban (8. táblázat).

4.2.2.3. Korcsoportok szerinti megoszlás

A 600 idős beteg korosztályok szerinti megoszlásában úgy találtam, hogy a betegek több mint fele, 348 beteg (58,0%) tartozott a 60-69 évesek csoportjába, 210 beteg (35,0%) a 70-79 évesek, valamint 42 beteg (7,0%) a 80 év fölöttiek korosztályába (9. táblázat).

4.2.2.4. Diagnózisok megoszlása az egyes korcsoportok szerint

A leggyakoribb diagnózis minden korcsoportban a kontakt dermatitis volt. A 60-69 évesek körében a második leggyakoribb a psoriasis (6,6%), a 70-79 évesek közt a rosacea (5,2%) és a pruritus (5,2%), míg 80 év felettiek esetében a stasis dermatitis (14,3%) (9. táblázat).

7. táblázat: A 60 év feletti betegpopuláció (n=600) kontakt szenzibilizáció és diagnózisok szerinti megoszlása

Diagnózis	A 60 év feletti betegpopuláció (n=600)				
	Teljes (fő)	Teljes (%)	Szenzibilizált betegek (fő)	Szenzibilizált betegek (%)	Szenzibilizált betegek (%)
Kontakt dermatitis	382	63,7	237	72,0	62,0
Atópiás dermatitis	11	1,8	9	2,7	81,8
Psoriasis	37	6,2	14	4,3	37,8
Stasis dermatitis	29	4,8	17	5,2	58,6
Seborrhoeás dermatitis	14	2,3	4	1,2	28,6
Rosacea	29	4,8	15	4,6	51,7
Pruritus	20	3,3	5	1,5	25,0
Dyshidrosis	18	3,0	6	1,8	33,3
Mikróbás ekcéma	17	2,8	7	2,1	41,2
Urticaria	7	1,2	3	0,9	42,9
Egyéb	36	6,0	12	3,6	33,3
Teljes	600	100,0	329	100,0	54,8

Egyéb: M. Hailey-Hailey, prurigo, lichen planopilaris, lichen planus erosiva genitalis, vasculitis, bullosus pemphigoid, Sézary-szindróma, lichen sclerosus et atrophicus, prurigo nodularis, mycosis fungoides, lichen ruber planus, parapsoriasis, granuloma annulare, progresszív szisztémás sclerososis, pemphigus vulgaris

8. táblázat: A teljes (n=600) és a szenzibilizált (n=329) 60 év feletti betegpopuláció nemek és diagnózisok szerinti megoszlása

<i>Diagnózis</i>	Teljes 60 év feletti betegpopuláció (n=600)				Szenzibilizált 60 év feletti betegpopuláció (n=329)			
	Férfi (fő)	Férfi (%)	Nő (fő)	Nő (%)	Férfi (fő)	Férfi (%)	Nő (fő)	Nő (%)
Kontakt dermatitis	67	52,3	315	66,7	37	63,8	200	73,8
Atópiás dermatitis	5	3,9	6	1,3	4	6,9	5	1,8
Psoriasis	9	7,0	28	5,9	5	8,6	9	3,3
Stasis dermatitis	12	9,4	17	3,6	6	10,3	11	4,1
Seborrhoeás dermatitis	3	2,3	11	2,3	0	0,0	4	1,5
Rosacea	3	2,3	26	5,5	1	1,7	14	5,2
Pruritus	7	5,5	13	2,8	0	0,0	5	1,8
Dyshidrosis	2	1,6	16	3,4	0	0,0	6	2,2
Micróbás ekcéma	6	4,7	11	2,3	2	3,4	5	1,8
Urticaria	1	0,8	6	1,3	1	1,7	2	0,7
Egyéb	13	10,2	23	4,9	2	3,4	10	3,7
Teljes	128	100,0	472	100,0	58	100,0	271	100,0

Egyéb: M. Hailey-Hailey, prurigo, lichen planopilaris, lichen planus erosiva genitalis, vasculitis, bullosus pemphigoid, Sézary-szindróma, lichen sclerosus et atrophicus, prurigo nodularis, mycosis fungoides, lichen ruber planus, parapsoriasis, granuloma annulare, progresszív szisztémás sclerosis, pemphigus vulgaris

9. táblázat: A teljes (n=600) és a szenzibilizált (n=329) 60 év feletti betegpopuláció korcsoportok és diagnózisok szerinti megoszlása

Diagnózis	Teljes 60 év feletti betegpopuláció (n=600)				Szenzibilizált 60 év feletti betegpopuláció (n=329)			
	60-69 évek		70-79 évek		60-69 évek		70-79 évek	
	Fő	%	Fő	%	Fő	%	Fő	%
Kontakt dermatitis	227	65,2	132	62,9	144	72,0	80	75,5
Atópiás dermatitis	6	1,7	4	1,9	5	2,5	3	2,8
Psoriasis	23	6,6	10	4,8	9	4,5	3	2,8
Stasis dermatitis	14	4,0	9	4,3	10	5,0	3	2,8
Seborrhoeás dermatitis	9	2,6	4	1,9	3	1,5	0	0,0
Rosacea	18	5,2	11	5,2	10	5,0	5	4,7
Pruritus	7	2,0	11	5,2	3	1,5	2	1,9
Dyshidrosis	15	4,3	2	1,0	5	2,5	1	0,9
Mikróbás ekcéma	6	1,7	9	4,3	4	2,0	3	2,8
Urticaria	5	1,4	2	1,0	3	1,5	0	0,0
Egyéb	18	5,2	16	7,6	4	2,0	6	5,7
Teljes	348	100,0	210	100,0	200	100,0	106	100,0
							23	100,0

Egyéb: M. Hailey-Hailey, prurigo, lichen planopilaris, lichen planus erosiva genitalis, vasculitis, bullosus pemphigoid, Sézary-szindróma, lichen sclerosus et atrophicus, prurigo nodularis, mycosis fungoides, lichen ruber planus, parapsoriasis, granuloma annulare, progresszív szisztémás sclerosis, pemphigus vulgaris

4.2.3. A szenzibilizált, 60 év feletti betegpopuláció (n=329)

4.2.3.1. Diagnózisok szerinti megoszlás az összes szenzibilizált (n=329) betegre, valamint a teljes tesztelt (n=600) betegpopulációra vonatkoztatva

A 329 szenzibilizált beteg esetében az összes szenzibilizált betegre (329 beteg=100%) vonatkoztatva a leggyakoribb diagnózis a kontakt dermatitis volt (237 beteg, 72,0%), melyet a stasis dermatitis (17 beteg, 5,2%), a rosacea (15 beteg, 4,6%) és a psoriasis (14 beteg, 4,3%) követ (7. táblázat).

A szenzibilizált betegek diagnózis szerinti megoszlását felmértem a teljes betegpopulációban (n=600) regisztrált pozitív és negatív EC tesztet adó betegek diagnózisaira vonatkoztatva is. Ennek megfelelően úgy találtam, hogy a kontakt dermatitis (237 beteg, 62,0%), az AD (9 beteg, 81,8%), a stasis dermatitis (17 beteg, 58,6%) és a rosacea (15 beteg, 51,7%) esetében a szenzibilizáció aránya 50%-nál nagyobbak bizonyult (7. táblázat).

4.2.3.2. Nemek szerinti megoszlás

A szenzibilizált betegpopulációba 271 nő- és 58 férfibeteg tartozott. Mindkét nem esetében a kontakt dermatitis volt a leggyakoribb diagnosis, melyet a férfiaknál a stasis dermatitis (6 beteg, 10,3%), nőknél a rosacea (14 beteg, 5,2%) követ (8. táblázat).

4.2.3.3. Korcsoportok és diagnózisok szerinti megoszlás

A betegek döntő többsége, 200 beteg (60,8%) a 60-69 évesek korcsoportjába tartozott, 106 beteg (32,2%) a 70-79 évesek közé, és 23 beteg (7,0%) a 80 év feletti korosztályába.

Minden korcsoportban a kontakt dermatitis volt a leggyakoribb diagnózis. A 60-69 évesek esetében ezt a stasis dermatitis és a rosacea (10-10 beteg, 5,0-5,0%), a 70-79 éveseknél a rosacea (5 beteg, 4,7%) és a 80 év feletti körében a stasis dermatitis (4 beteg, 17,4%) követi (9. táblázat).

4.2.3.4. A klinikai tünetek lokalizációja szerinti megoszlás

A legtöbb esetben a felső végtagok (50,5%) és az alsó végtagok (45,6%) voltak érintettek. 107 beteg esetében (32,5%) arcon, 105 betegnél (31,9%) a periorbitális régióban, és a betegek 26,4%-nál a törzsön mutatkoztak tünetek (10. táblázat).

A 60-69 éves korcsoportban a felső végtagok, az alsó végtagok, az arc és a periorbitális régió voltak érintettek (10. táblázat).

A 70-79 évesek csoportjában a felső végtagok, az alsó végtagok, a törzs és az arci-periorbitális régió volt érintett (10. táblázat).

A 80 év feletti korosztályában az alsó végtagok bőrtünetei fordultak elő leggyakrabban, melyet a felső végtagok, a törzs, az anogenitális-gluteális régió és az arci-periorbitális régió követ (10. táblázat).

10. táblázat: A 60 év feletti, szenzibilizált betegpopuláció (n=329) megoszlása a klinikai tünetek lokalizációja szerint

	Szenzibilizált 60 év feletti betegpopuláció (n=329) (%)			
<i>Klinikai lokalizáció</i>	Teljes (n=329)	60-69 évesek (n=200)	70-79 évesek (n=106)	80 év feletti (n=23)
Arc	32,5	35,0	29,2	26,1
Periorbitális régió	31,9	34,5	28,3	26,1
Hajas fejbőr	18,5	19,5	16,0	21,7
Nyak	21,0	21,5	20,8	17,4
Felső végtagok	50,5	50,0	52,8	43,5
Alsó végtagok	45,6	41,0	51,9	56,5
Törzs	26,4	24,0	30,2	30,4
Anogenitalis-gluteális régió	19,8	17,5	21,7	30,4
Egyéb (száj, fülek, hajlatok)	23,1	23,0	23,6	21,7
Generalizált	14,9	15,0	14,2	17,4

4.2.4. A leggyakoribb környezeti kontakt allergének

Az időskori kontakt szenizibilizációt vizsgáló felmérésben áttekintettem a teljes 60 év feletti *szenzibilizált* betegpopuláció (n=329 fő), illetve a 60-69 éves, a 70-79 éves és a 80 év feletti korosztályok leggyakoribb környezeti kontakt allergének szerinti rangsorait a teljes 600 fős, 60 év feletti *EC tesztelt* betegpopulációra vonatkoztatva.

A rangsorok táblázataiban szereplő százalékos értékek a 6. táblázat adatai alapján az adott korcsoport (60-69 évesek, 70-79 évesek, 80 év feletti, teljes esetszám), az adott allergén típusa (európai környezeti standard sor vagy alapillatsor), valamint a nem (férfi, nő, teljes esetszám) szerinti esetszámok függvényei. Az európai környezeti standard sor allergénjei esetében a teljes tesztelt betegpopuláció 600 fő, míg az alapillatsor esetében 440 fő.

4.2.4.1. A teljes 60 év feletti szenzibilizált betegpopuláció (n=329)

A vizsgálat során regisztrált leggyakoribb 20 allergén listáját a 11. táblázat tartalmazza. Az első tíz helyen a nikkel kivételével illatanyagok, konzerválószer, elegyítőanyagok szerepelnek. Közülük az első öt leggyakoribb környezeti kontakt allergén a benzoésav (16,1%), a methilizothiazolinon (13,2%), a fakátrány (10,8%), a nikkel (10,7%) és a perubalzsam (9,7%).

A benzoésav volt a leggyakoribb környezeti kontakt allergén a férfiak és nők körében. A férfiak esetében a perubalzsam (14,1%), a nőknél a methilizothiazolinon (13,3%) került a második helyre.

11. táblázat: A leggyakoribb környezeti kontakt allergének megoszlása a 60 év feletti, szenzibilizált betegpopulációban (n=329) nemek szerint

	<i>Allergén</i>	Szenzibilizált, 60 év feletti betegpopuláció (n=329)					
		Teljes (n=329)		Férfi (n=58)		Nő (n=271)	
		Fő	%	Fő	%	Fő	%
1.	Benzoesav	71	16,1	16	18,0	55	15,7
2.	Methil-izothiazolinon	79	13,2	16	12,5	63	13,3
3.	Fakátrány	65	10,8	10	7,8	55	11,7
4.	Nikkel	64	10,7	4	3,1	60	12,7
5.	Perubalzsam	58	9,7	18	14,1	40	8,5
6.	Fragrance mix I	49	8,2	12	9,4	37	7,8
7.	Propilénlikol	40	6,7	12	9,4	28	5,9
8.	Fragrance mix II	39	6,5	6	4,7	33	7,0
9.	Kathon CG®	34	5,7	5	3,9	29	6,1
10.	Lanolin alkohol	33	5,5	11	8,6	22	4,7
11.	Szorbinsav	22	5,0	4	4,5	18	5,1
12.	Propolisz	25	4,2	4	3,1	21	4,4
	Kálium-dikromát	25	4,2	2	1,6	23	4,9
	Neomycin-szulfát	25	4,2	4	3,1	21	4,4
13.	Higany (II)-amidoklorid	18	3,0	1	0,8	17	3,6
14.	Kobalt-klorid	17	2,8	1	0,8	16	3,4
15.	PPD	16	2,7	2	1,6	14	3,0
16.	Budezonid	14	2,3	1	0,8	13	2,8
17.	Formaldehid	12	2,0	3	2,3	9	1,9
	Kolofónium	12	2,0	3	2,3	9	1,9
18.	Metildibromo-glutaronitril	11	1,8	5	3,9	6	1,3
	Cocamidopropil-betain	11	1,8	5	3,9	6	1,3
	Higany-klorid	11	1,8	0	0,0	11	2,3
19.	Paraben mix	10	1,7	4	3,1	6	1,3
20.	Thiomersal	9	1,5	1	0,8	8	1,7
	Thiuram mix	9	1,5	1	0,8	8	1,7

A számítások a 6.táblázat adatai alapján készültek: az európai környezeti standard sor allergénjei esetében a teljes betegpopuláció 600 fő, az alapillatsor allergénjei esetében a teljes betegpopuláció 440 fő.

4.2.4.2. A szenzibilizált, 60-69 éves korcsoport betegek (n=200)

Az ebben a korcsoportban megfigyelt leggyakoribb környezeti kontakt allergének rangsorát a 12. táblázat tartalmazza. Az első 10 helyen összesen 14 allergén található.

A leggyakoribb a betegek 15,3%-nál a benzoesav volt, melyet a methilizothiazolinon (13,5%), a nikkel (13,2%), a fakátrány (10,9%) és a perubalzsam (9,8%) követett. Férfiak esetében a methilizothiazolinon (13,9%) és a perubalzsam (13,9%), míg nőknél a benzoesav (16,0%) került első helyre.

12. táblázat: A leggyakoribb környezeti kontakt allergének megoszlása a szenzibilizált, 60-69 évesek korcsoportjában (n=200) nemek szerint

	<i>Allergén</i>	Szenzibilizált 60-69 évesek korcsoportja (n=200)					
		Teljes (n=200)		Férfi (n=35)		Nő (n=165)	
		Fő	%	Fő	%	Fő	%
1.	Benzoesav	40	15,3	6	12,0	34	16,0
2.	Methil-izothiazolinon	47	13,5	10	13,9	37	13,4
3.	Nikkel	46	13,2	2	2,8	44	15,9
4.	Fakátrány	38	10,9	4	5,6	34	12,3
5.	Perubalzsam	34	9,8	10	13,9	24	8,7
6.	Fragrance mix I	29	8,3	5	6,9	24	8,7
7.	Fragrance mix II Propilénlikol	21	6,0	3	4,2	18	6,5
		21	6,0	7	9,7	14	5,1
8.	Kathon CG® Lanolin alkohol	20	5,7	4	5,6	16	5,8
		20	5,7	8	11,1	12	4,3
9.	Kálium-dikromát Szorbinsav	16	4,6	2	2,8	14	5,1
		12	4,6	2	4,0	10	4,7
10.	Propolisz Neomycin-szulfát	14	4,0	1	1,4	13	4,7
		14	4,0	3	4,2	11	4,0

A számítások a 6. táblázat adatai alapján készültek: az európai környezeti standard sor allergénjei esetében a teljes betegpopuláció 600 fő, az alapillatsor allergénjei esetében a teljes betegpopuláció 440 fő.

4.2.4.3. A szenzibilizált, 70-79 éves korcsoport betegei (n=106)

A 70-79 éves korcsoport leggyakoribb környezeti kontakt allergén rangsorát a 13. táblázat szemlélteti.

Ezen korcsoportban a benzoesav szerepel első helyen (16,3%), melyet a metil-izothiazolinon (14,3%), a fakátrány (9,5%), a perubalzsam (8,6%) és a nikkel (8,1%) követ. A férfibetegeknél a benzoesav, míg nőknél a metilizothiazolinon a vezető allergén.

13. táblázat: A leggyakoribb környezeti kontakt allergének megoszlása a szenzibilizált, 70-79 évesek korcsoportjában (n=106) nemek szerint

	<i>Allergén</i>	Szenzibilizált 70-79 évesek korcsoportja (n=106)					
		Teljes (n=106)		Férfi (n=20)		Nő (n=86)	
		Fő	%	Fő	%	Fő	%
1.	Benzoesav	24	16,3	9	27,3	15	13,2
2.	Methyl-izothiazolinon	30	14,3	6	13,0	24	14,6
3.	Fakátrány	20	9,5	5	10,9	15	9,1
4.	Perubalzsam	18	8,6	7	15,2	11	6,7
5.	Nikkel	17	8,1	2	4,3	15	9,1
6.	Propilénglikol	16	7,6	5	10,9	11	6,7
7.	Fragrance mix I	15	7,1	7	15,2	8	4,9
8.	Fragrance mix II	14	6,7	2	4,3	12	7,3
9.	Kathon CG®	13	6,2	1	2,2	12	7,3
10.	Szorbinsav	9	6,1	2	6,1	7	6,1

A számítások a 6. táblázat adatai alapján készültek: az európai környezeti standard sor allergénjei esetében a teljes betegpopuláció 600 fő, az alapillatsor allergénjei esetében a teljes betegpopuláció 440 fő.

4.2.4.4. A szenzibilizált, 80 év feletti korcsoport betegei (n=23)

A 80 év felettiiek körében a leggyakoribb környezeti kontakt allergén a benzoesav (22,6%) és a fakátrány (16,7%), ezt a perubalzsam (14,3%), a Fragrance mix I (11,9%) és a Fragrance mix II (9,5%) követi. Nemek tekintetében a kevés férfibeteg miatt a rangsor nem megítélhető, nőknél a teljes betegcsoportra jellemző sorrend mutatkozott (14. táblázat).

14. táblázat: A leggyakoribb környezeti kontakt allergének megoszlása a szenzibilizált, 80 év feletiek korcsoportjában (n=23) nemek szerint

	<i>Allergén</i>	Szenzibilizált 80 év felettiiek korcsoportja (n=23)					
		Teljes (n=23)		Férfi (n=3)		Nő (n=20)	
		Fő	%	Fő	%	Fő	%
1.	Benzoésav	7	22,6	1	16,7	6	24,0
2.	Fakátrány	7	16,7	1	10,0	6	18,8
3.	Perubalzsam	6	14,3	1	10,0	5	15,6
4.	Fragrance mix I	5	11,9	0	0,0	5	15,6
5.	Fragrance mix II	4	9,5	1	10,0	3	9,4
6.	Lanolin alkohol Propilénlikol	3	7,1	1	10,0	2	6,3
		3	7,1	0	0,0	3	9,4
7.	Methyl- izothiazolinon Kolofónium Propolisz Benzocain	2	4,8	0	0,0	2	6,3
		2	4,8	1	10,0	1	3,1
		2	4,8	0	0,0	2	6,3
		2	4,8	0	0,0	2	6,3
8.	Szorbinsav Vanília Menthol	1	3,2	0	0,0	1	4,0
		1	3,2	0	0,0	1	4,0
		1	3,2	0	0,0	1	4,0
9.	Paraben mix Kathon CG® PPD IPPD Rezorcín Higany-klorid Higany(II)- amidoklorid Nikkel Epoxygyanta Budezonid Neomycin-szulfát	1	2,4	0	0,0	1	3,1
		1	2,4	0	0,0	1	3,1
		1	2,4	0	0,0	1	3,1
		1	2,4	0	0,0	1	3,1
		1	2,4	0	0,0	1	3,1
		1	2,4	0	0,0	1	3,1
		1	2,4	0	0,0	1	3,1
		1	2,4	1	10,0	0	0,0
		1	2,4	0	0,0	1	3,1
		1	2,4	0	0,0	1	3,1
		1	2,4	0	0,0	1	3,1
		1	2,4	0	0,0	1	3,1

A számítások a 6. táblázat adatai alapján készültek: az európai környezeti standard sor allergénjei esetében a teljes betegpopuláció 600 fő, az alapillatsor allergénjei esetében a teljes betegpopuláció 440 fő.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. Az AD és a konzerválószeres kapcsolata

Az AD komplex patomechanizmusában résztvevő számos faktor közül a bőr vesztületett barrier-zavarának szerepe kulcsfontosságú. Az AD-t provokáló több endogén tényezőn túlmenően számos exogén hatás is befolyásolja a betegség aktuális státuszát. A károsodott barrier-funkció vizsgálatával kapcsolatban számos tanulmány született, melyek igazolták, hogy nemcsak a laesionális, hanem a non-laesionális bőrterületeken keresztüli abszorpció is fokozottabb. Ugyanakkor a régiókat érintő különbségek (homlok, genitális bőrfelszín), valamint a gyulladás mértéke és a filaggrin mutáció jelenléte is befolyásolja a bőr-barrier áteresztőképességét. Minél gyulladtabb a bőr, annál fokozottabb az abszorpció. Filaggrin mutáció esetén szintén fokozott a felszívódás mértéke, még non-laesionális bőrterület esetében is. Mindezen vizsgálatok eredményeképp megállapításra került, hogy az AD-s betegek bőrén keresztüli abszorpció közel kétszeres mértékű különböző kemikáliákra, irritánsokra és kontakt allergénekre nézve (50-52, 55-68).

A károsodott barrier-funkció helyreállítását célzó mindennapos bázisterápia során alkalmazott kozmetikumok (testápolók, olajok, krémek, lemosók) és az exacerbatiók mérséklésére szolgáló helyi gyógyszerkészítmények hosszú időn keresztül használata megnöveli az esélyt az AD-s bőrön keresztüli kontakt szenzibilizáció kialakulására. Ezen kozmetikumok és lokál externák illatanyagokat, vívőanyagokat, emulzifikáló-szereket és konzerválószereseket is tartalmaznak (50-52, 55-68, 142-149).

Az AD-s betegeket érintő kontakt szenzibilizáció gyakoriságával kapcsolatban az irodalmi adatok folyamatosan bővülnek. Leggyakoribb kontakt allergénként fémeteket (nikkel, kobalt, króm), illatanyagokat (Fragrance mix I, Fragrance mix II, perubalsam, kolofónium, Lyrál, fahéjaldehid, sesquiterpén lakton), emollienseket (lanolin alkohol), különböző vívőanyagokat (propilénglikol), festékeket (PPD), antibiotikumokat (neomycin, bacitracin), lokális antiszeptikumokat (klórhexidin, hexamidin) és konzerválószereseket (methylizothiazolinon, formaldehid, Quaternium-15, Kathon CG®, metildibromo-glutaronitril) azonosítottak. Ugyanakkor az irodalom rendkívül limitált a konzerválószer szenzibilizáció és az AD kapcsolatára vonatkozóan. Legjobb tudásom szerint jelen felmérés az első, számos szempont szerint elemző, kizárólag a felnőtt AD-

konzerválószer érzékeny betegpopulációra koncentrált felmérés (50-52, 55-68, 142-149).

Az AD-s betegek kontakt szenzibilizációjával foglalkozó tanulmányokban a konzerválószer a standard EC tesztsorok tagjaiként szerepelnek, de a vizsgálatok középpontjában csak ritkán állnak, a felmérések fő célkitűzései általában nem rájuk irányulnak. Gyakori, hogy AD-s és nem atópiás betegcsoportok összehasonlítása történik a leggyakoribb környezeti kontakt allergének feltérképezése céljából (50-52, 55-68, 142-149).

Egy 2019-ben megjelent, európai, 30 évet áttekintő retrospektív vizsgálatban hasonlították össze *Teo és mtsai* az AD-s és nem atópiás betegek leggyakoribb környezeti kontakt allergénjeit. Az AD-s betegek esetében az első 10 allergén a nikkel, Fragrance mix I, methilizothiazolinon, kobalt, kolofónium, neomycin, PPD, thiuram, króm és a perubalzsam voltak (142).

A *North American Contact Dermatitis Group* 2001-2016-ig terjedő, felnőtt és gyermek AD-s betegek leggyakoribb kontakt allergénjeit is vizsgáló felmérésében a felnőtt, igazoltan AD-s betegek közt a nikkel, arany, Fragrance mix I, methilizothiazolinon, bacitracin, kobalt, formaldehid, neomycin, thiomersal és Quaternium-15 rangsort találtak (149).

Egy 2019-ben megjelent ázsiai felmérésben *Peng és mtsai* AD-s és nem atópiás betegek EC teszt eredményeit hasonlították össze, melyben úgy találták, hogy az AD-s betegek esetében a nikkelt, és a krómot követve a 3. leggyakoribb környezeti kontakt allergén a methilizothiazolinon volt (61).

Konzerválószerrel specifikusan foglalkozó észak-amerikai tanulmány született az AD-s és nem atópiás betegcsoportok összehasonlításánra *Shaughnessey és mtsai* által. Az 1994-2013-as vizsgálati periódusukban tekintették át az AD-s és nem atópiás betegcsoportok esetében a konzerválószer kontakt szenzibilizáció gyakoriságát a paraben, a formaldehid, és formaldehid felszabadító vegyületek (Quaternium-15, imidazolidinyl urea, diazolidinyl urea, DMDM hydantoin, 2-bromo-2-nitropropan-1,3-diol) vonatkozásában. Ezen felmérésük célja volt, hogy megvizsgálják, hajlamosít-e az AD a fenti konzerválószer allergénekkkel való szenzibilizációra. Vizsgálatuk során a paraben esetében nem találtak pozitív reakciót AD-s betegeknél. A formaldehid és a diazolidinyl urea szenzibilizáció tekintetében nem volt szignifikáns különbség az AD és a nem

atópiás betegek közt. A Quaternium-15, az imidazolidinyl urea, és a 2-bromo-2-nitropropan-1,3-diol szenzibilizáció szignifikánsan gyakoribbnak bizonyult AD-s betegek esetében, mint a nem atópiások közt. A DMDM hydantionnál több pozitív reakciót találtak AD-s betegek esetében a nem atópiásokhoz viszonyítva, azonban a különbség nem volt szignifikáns (148).

Hazai viszonylatban *Pónyai és mtsai* vizsgálták a felnőtt AD-s betegek kontakt és aeroallergének által provokált szenzibilizációjának klinikai jellegzetességeit számos szempont szerint 34 betegen. Ezen betegpopuláción in vitro és in vivo tesztek is elvégzésre kerültek. Az EC tesztek értékelése során nikkel, thiomersal, higany(II)-amidoklorid, higany-klorid, vioform, lanolin, és Fragrance mix I pozitívítás mutatkozott. Konzerválószer kontakt szenzibilizációt nem igazoltak ezen felmérésben (50-52).

A saját, 15 évet felölelő (2007-2021), retrospektív vizsgálatom során a felnőtt konzerválószer érzékeny betegek 9,4%-a volt AD-s, a teljes felnőtt EC tesztelt AD-s betegek 10,6%-a volt konzerválószer érzékeny, valamint a pozitivitást mutató felnőtt AD-s betegek közt 17,4% volt konzerválószerre érzékeny.

Jelenlegi felmérésemből kiderült, hogy a leggyakoribb allergizáló konzerválószer a methilizothiazolinon (83,8%), a Kathon CG® (36,8%) és a metildibromoglutaronitril (16,2%), annak ellenére, hogy a methilizothiazolinon tesztelése csak 2014-től indult. A konzerválószerre vonatkozó társult érzékenységi tekintetében a Kathon CG® + methilizothiazolinon kombináció (6 beteg) igazolódott leggyakoribbnak. A konzerválószer érzékeny, felnőtt AD-s betegek leginkább a 21-30 éves (22 beteg) korosztályba tartoztak. Mellettük a 31-40 éves korcsoport magas esetszáma (20 beteg), valamint a 18-20 évesek köre (9 beteg) is figyelemreméltó. A legtöbb bőrtünet a végtagokra és az arci-nyaki régióra lokalizálódott. Az európai környezeti standard sor konzerválószeren kívüli allergénjei esetében a fémek mellett döntően kozmetikai és lokál terapeutikum allergéneket találhatunk: lanolin alkohol, perubalzsam, propilénglikol, fakátvány, Fragrance mix I és Fragrance mix II.

Munkámmal szeretnék rávilágítani az AD betegek esetében a minél hamarabb megkezdett prevenció, a rendszeres és részletes betegdukáció fontosságára, a konzerválószermentes lokálterapeutikum és kozmetikum-választás jelentőségére.

5.2. Az időskor és a kontakt szenzibilizáció kapcsolata

A várható élettartam növekedésének köszönhetően az idősek száma folyamatos emelkedést mutat az átlagos populációban (69-78).

A bőr és az immunrendszer korspecifikus sajátosságainak vizsgálata több évtizedes múlttal rendelkezik, melyek alapján befolyásolhatják olyan allergológiai szempontból kiemelt jelentőségű folyamatok hátterét, mint például a kontakt szenzibilizáció. Ez utóbbi témában született epidemiológiai tanulmányok száma azonban csekély. A különböző munkacsoportok eddig megjelent közleményei a kontakt szenzibilizációra vonatkozóan nem tükrözik egységes nézetet az időskor kezdetének fogalmáról, így vizsgált betegpopulációjuk kezdő életkora, valamint beteganyaguk korcsoport szerinti felosztása is eltérő. *Nethercott és mtsai* a 40 éves, *Onder és Öztas* az 56 éves, *Goh* az 59 éves kort, *Tosti és mtsai*, *Gupta és mtsai*, *Mahler és mtsai* a 65 éves kort, *Wantke és mtsai*, *Wohrl és mtsai*, *Green és mtsai* a 70 éves kort tekintették az időskor kezdetének vizsgálataikban. *Rietschel és Rosenthal* a 80 éves életkort jelölte meg kezdőpontnak az időskor vonatkozásában. *Schafer és mtsai* (28-39, 40-49, 50-59 60-78 korosztályok) valamint *Uter és mtsai* (61-75, és 75 év felett) több korcsoportot hoztak létre betegpopulációik jellemzése céljából (69-78, 150-168).

Az időskori kontakt szenzibilizáció a diagnózisok tükrében

Az időskori bőr strukturális és funkcionális állapota számos bőrgyógyászati kórkép előfordulására hajlamosít, esetlegesen a korábban már meglévő bőrbetegség súlyosbodása figyelhető meg. Az öregkorban előforduló bőrgyógyászati kórképek kialakulásában a kontakt szenzibilizáció mint primer provokáló faktor szerepelhet (allergiás kontakt dermatitis), azonban egyes diagnózisok esetében a folyamat a betegség alap pathogenezéséhez hozzáadódva súlyosbíthatja azt, ronthatja a beteg gyógyulási esélyeit. Ide tartoznak például: stasis dermatitis, pruritus, psoriasis, seborrhoeas dermatitis, rosacea, mikróbás ekzéma, AD, dyshidrosis. A felsorolt diagnózisok esetében csak az EC teszt elvégzése igazolhatja egyértelműen a szenzibilizáció jelenlétét (69-78, 150, 151).

Kutatásom során a vizsgált 600, időskorú, 60 év feletti beteg közül összesen 329 betegnél igazoltam legalább egy allergén pozitivitást, diagnózisaik alapján a leggyakoribb kórkép az allergiás kontakt dermatitis, amit a stasis dermatitis, a rosacea és a psoriasis követett. A tesztelt betegek között AD, pruritus, dyshidrosis, mikróbás ekzéma,

urticaria kisebb arányban fordult elő. *Mahler és mtsai* felmérésükben úgy találták, hogy a 65 év fölötti teljes beteganyaguk tekintetében szintén az allergiás kontakt dermatitis a leginkább előforduló kórkép. Harmadikként a stasis dermatitis/ulcus cruris szerepeltek, melyek saját kutatásomban is gyakori kórképek, 6. helyen pedig – saját adataimmal egyezően – az AD-t igazolták (166).

Vizsgálatomban úgy találtam, hogy a kontakt dermatitis, a stasis dermatitis, a rosacea és az AD diagnózissal rendelkezők esetében nagyobb arányban fordult elő pozitivitás, míg psoriasis, pruritus, dyshidrosis, mikróbás ekzéma és seborrhoeas dermatitis esetében inkább a negatív EC teszttel rendelkezők száma volt több. Ezen megfigyelés arra enged következtetni, hogy időskorban az előbb felsorolt négy diagnózis esetén javasolható EC teszt elvégzése, azonban a többi kórkép esetében csak akkor, ha a betegség a szokásos, adekvát terápia ellenére sem javul, vagy más kóroki tényező kizárásra került (pl.: pruritus esetében), vagy klinikailag felmerül Köbner reakció eshetősége (pl.: psoriasis) (1, 7, 8).

A leggyakoribb környezeti kontakt allergének időskorban

Az időskori kontakt szenzibilizációval foglalkozó, 2010 előtt megjelent epidemiológiai tanulmányok a leggyakoribb kontakt allergének közt az illatanyagokat, a fémeket, a lokális antibaktericid vegyületeket, a gumi akceleratorokat valamint a PPD-t említik változó sorrenddel (69-78, 150-165).

Rietschel és Rosenthal 1990-ben a perubalzsamot, a fahéj-aldehydet, a nikkelt, az imidazolidinyl ureát, a neomycint és az etiléndiamint azonosította leggyakoribb allergének időskorban (155).

Nethercott és mtsai a nikkelt, neomycint, a thimerosalt, a formaldehydet, a PPD-t és a perubalzsamot találták jelentősnek ebben az életkori csoportban (156).

Wantke és mtsai által végzett felmérésben a nikkelt, a perubalzsam, a kobalt, a neomycin, a thiomersal, az etil-higany-klorid és a thioszalicilsav voltak a vezető allergének (157).

Gupta és mtsai lokális antibaktericid vegyületeket, gumi akceleratorokat, balzsamokat, illatanyagokat, nikkelt, kolofóniumot és lanolint soroltak fel kiemelt helyen időskori felmérésükben (158).

Schafer és mtsai által készített rangsor alapján a Fragrance mix, a nikkelt, a thiomersal, a perubalzsam, a terpentin és a metildibromo-glutaronitril gyakori időskori allergén (159).

Uter és mtsai elsősorban illatanyagokat (perubalzsam, Fragrance mix), majd a lanolint, a nikkelt, a kolofóniumot és a neomycint igazolták leggyakoribb időskori kontakt allergénként (160).

Onder és Öztas a nikkelt, a Fragrance mix, a PPD, a perubalzsam, a króm és a neomycin időskori szerepét hangsúlyozta (161).

Wohrl és mtsai a Fragrance mix, a fém-higany, a nikkelt, a perubalzsam, az etil-higany és a paraben jelentőségét húzták alá időskorban (162).

Tosti és mtsai a nikkelt, lokáalterapeutikumokat, Fragrance mixet, krómot, perubalzsamot és az Euxyl K400-at találták leggyakoribb, időskorban jelentős kontakt allergénnek (163).

Piaserico és mtsai a nikkelt, a Fragrance mix, a perubalzsam és a króm időskori kontakt szenzibilizáció jelentőségét tárgyalták (164).

Green és mtsai felmérése szerint a Fragrance mix I, a neomycin, a perubalzsam, a lanolin, a gentamicin és a tixocortol pivalat tekinthető a legtöbb időskori kontakt szenzibilizációt provokáló allergénnek (165).

Balato és mtsai 2008-ban a nikkelt, a krómot, a kobaltot, a PPD-t és a perubalzsam szerepére hívták fel a figyelmet, majd 2011-ben a lanolin alkoholok, a paraben mix, a diamino diphenylmethane, a quinolone mix valamint a metildibromo-glutaronitril (Euxyl K400) időskori szenzibilizációs gyakoriságairól is beszámoltak (70, 73).

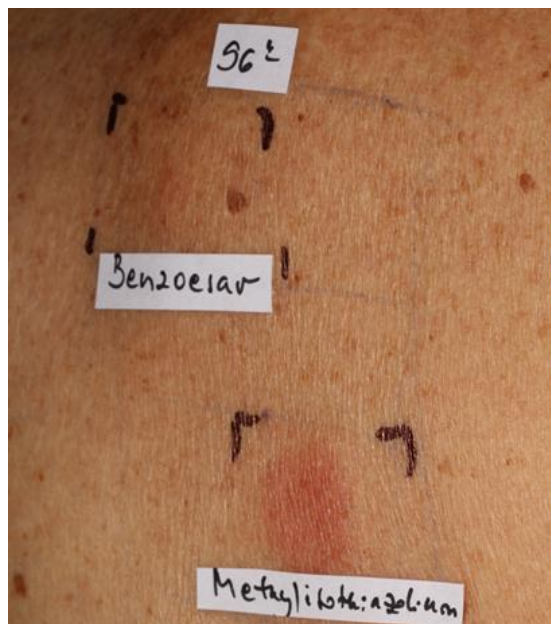
Mahler 2015-ben közleményében a leggyakoribb allergénnek a Fragrance mix-et találta a 65 év feletti összes beteganyagában, ezt a perubalzsam, a nikkelt, a Fragrance mix II, a kolofónium, a propolisz, a Kathon CG®, lanolin alkohol, Amerchol 101 és a tert-buthylhydrochinon követte (166).

Woodruff és mtsai 2022-ben észak-amerikai felmérésükben a perubalzsamot igazolták első helyen, melyet a methilizothiazolinon, a nikkelt, linalool hydroperoxid és a Fragrance mix I követett (167).

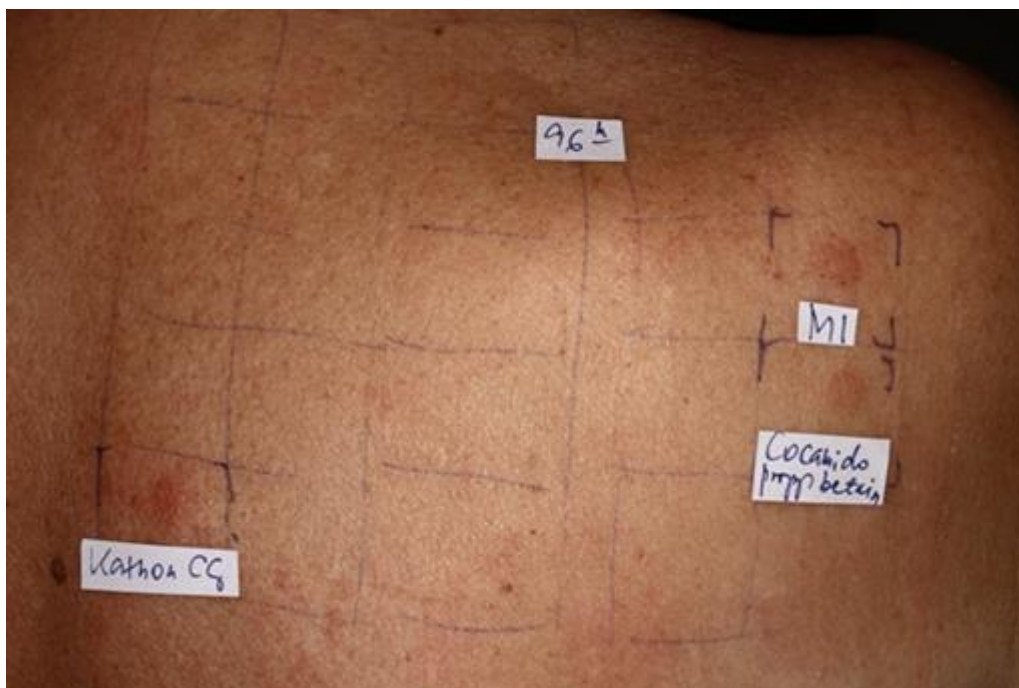
Saját felmérésemet tekintve, a teljes, 60 év feletti (n=600) betegpopulációt nézve a leggyakoribb allergénnek a benzoesavat (16,1%) igazoltam, melyet a methilizothiazolinon (13,2%), a fakátrány (10,8%) és a nikkelt (10,7%) követ. A korábbi adatokhoz ha-

sonlítva, vizsgálatomban nem az illatanyagok, valamint a fémek, hanem a konzerválószer (a benzooesav, valamint a 2014 óta tesztelt methilizothiazolinon) voltak a leggyakoribb szenzibilizáló ágensek (19., 20. és 21. ábra.).

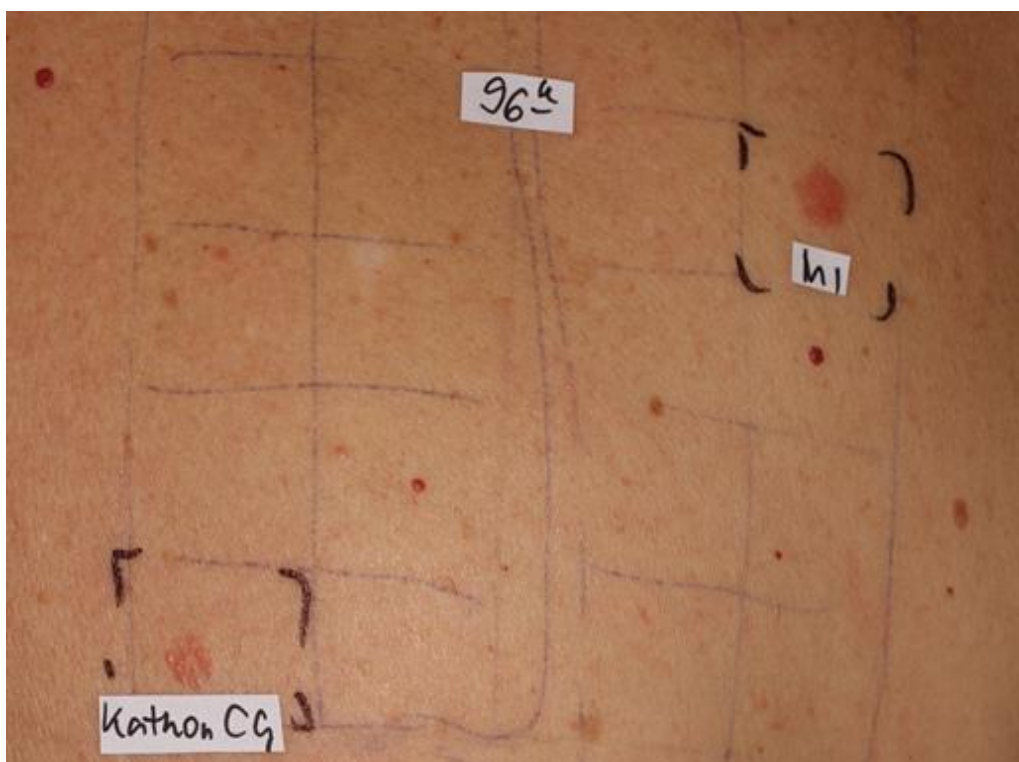
Saját, 5 évet felölelő (2015-2019) felmérésemben tudomásom szerint elsőként vizsgáltam az európai környezeti rutin sor 2015-ös új tagjának, az methilizothiazolinonnak, valamint az illatsor allergénjeinek az időskori szenzibilizációra vonatkozó jellegzetességeit.



19. ábra: 68 éves, EC tesztelt beteg 96. órára jelentkező benzooesav és methilizothiazolinon által provokált pozitív reakciói



20. ábra: 71 éves, EC tesztelt beteg 96. órára jelentkező methilizothiazolinon, Kathon CG® és cocamidopropil betain által provokált pozitív reakciói



21. ábra: 65 éves, EC tesztelt beteg 96. órára jelentkező methilizothiazolinon, Kathon CG® által provokált pozitív reakciói

A leggyakoribb környezeti kontakt allergének korcsoportok szerint

Saját felmérésemben a korcsoportonkénti allergén gyakoriságok esetében mindhárom csoportnál a benzoésav a vezető allergén. A benzoésav magas szenzibilizációs arányát a tradicionális magyar konyhára jellemző tartósítási szokások magyarázhatják, melyek mind az ipari előállítású konzervek, mind az otthon készített befőttek esetében megfigyelhetők.

A methilizothiazolinon a 2. a 60-69 és a 70-79 évesek közt, azonban a 80 év fölöttiek esetében jóval hátrébb került.

A fakátrányt három korcsoportban is megfigyelt nagy gyakorisága egyre előrébb helyezi a leggyakoribb allergének listáiban.

A nikkel a 60-69 évesek közt a 3. helyet, a 70-79 évesek csoportjában az 5. helyet foglalja el, 80 év fölött pedig már csak egy betegnél találtam nikkel pozitivitást. Ez a megfigyelés korrelál az ausztriai és észak- valamint dél-itáliai következtetéssel, miszerint a fém-szenzibilizáció gyakorisága az életkor előrehaladtával csökken. Az irodalom a nikkel szenzibilizáció kialakulását a fiatalabb életkorokra teszi, időskorban inkább „hozott szenzibilizáció”-ként mutatkozik (69, 70, 158, 159, 163).

Az illatanyagok esetében a perubalzam a három korcsoporton belül 60-tól 80 éves kor felé haladva egyre előrébb kerül a leggyakoribb kontakt allergének listájában, a Fragrance mix I gyakorisága a 70-79 éves csoportban kissé visszaesik a megelőző korcsoportéhoz képest, azonban 80 év felett már a 4. leggyakoribb allergén. A Fragrance mix II az első két csoportban a 8. helyen stagnál, de 80 év felett az 5. helyre kerül. Ezen adataink egybevágóak azzal a megfigyeléssel, mely az illatanyag szenzibilizáció gyakoriságát a 7. és 8. évtizedtől emelkedőnek írja le (22. *ábra*) (169, 170).

Említést érdemel a lanolin valamint a propilénglikol, előbbi emolliens tulajdonsága miatt, utóbbit vivőanyagként tartalmazza számos bőrgyógyászati externa. Korcsoport szerinti rangsorainkban megközelítőleg a középmezőnyben helyezkednek el, rámutatva ezzel minden korcsoportban történő felhasználásukra (70, 153).

Lokális terapeutikumokban előforduló gyógyszer a neomycin, mely az első két csoportban 4-5% körüli gyakorisággal fordul elő. 80 év fölött a benzocain (4,8%) az első 10 allergén között szerepel. Az irodalom a lokális gyógyszerkészítmények összetevőinek jelentőségét az életkor előrehaladtával történő egyre gyakoribb felhasználásnak tulajdonítja (70, 153).



22. ábra: 66 éves, EC tesztelt beteg 96. órában jelen lévő konzerválószer (methil-izothiazolinon), illat (Fragrance mix I, lyral, oak moss, Evernia furfuracea), fém (nikkel) és vívőanyag (propilén-glikol) által provokált pozitív reakciói

Az időskori kontakt szenzibilizáció a tünetek lokalizációja szerint

A különféle kontakt allergénekre jellemző expozíciós források általában előrevezetik az általuk provokált klinikai tünetek leggyakoribb lokalizációját. Felmérésben az összes, pozitivitást mutató beteg (n=329) esetében a legtöbb tünetet a felső végtagon, majd az alsó végtagon, az arcon, periorbitálisan és a törzsön mutatkozott.

Goh és mtsai 1998-ban úgy találták, hogy az időskori kontakt allergia vonatkozásában elsősorban az alsó végtagok érintettek, az arc és a kezek inkább a fiatalabb életkorokban jellemző lokalizációk. Ezen megfigyelést a különböző, időskorra jellemző bőrbetegségek (pl.: stasis dermatitis) lokalizációjával, valamint a fiatalabbakra jellemző munkahelyi és kozmetikai expozíciókkal magyarázta (171). Ezzel ellentétben saját, 2015-től 2019-ig terjedő vizsgálatomban a felső végtag, az arc-periorbitalis régió érintettsége is gyakori volt. Ezen eredményeim a napjaink idős populációjára jellemző nagyobb aktivitással, hosszabb munkaképességgel, valamint kozmetikum és anti-aging termékek gyakori használatával magyarázhatók.

Onder és mtsai közleményében a kar és kéz, a láb, az arc és nyak, valamint a törzs érintettségéről írnak (161).

Balato és mtsai elsősorban diffúz bőrtünetek megjelenését tapasztalták, majd csak ezt követte a kéz és az alsó végtag gyakorisága a pozitivitással rendelkező beteganyagban (73).

Mahler és mtsai 65 év fölötti, összesített betegpopulációban leginkább a lábszárak érintettségét regisztrálták, ezt követően legnagyobb arányban generalizált tünetek előfordulását, majd az arc és a szájnyalakhártya érintettségét találták (166).

Saját vizsgálatomban korcsoportonkénti bontásban a 60-69 évesek közt a felső, majd az alsó végtagok, és ezt követően az arci-periorbitalis régió érintettsége volt jelentős. A 70-79 évesek közt a felső és alsó végtag után a törzs következik, majd csak ezután az arc és a periorbitalis régió érintettsége. A 80 év fölöttiek esetében első helyen az alsó majd a felső végtag áll, ezt a törzs, az anogenitális-gluteális régió, majd az arc, s a periorbitalis régió követi. Az eltérő arányok vélhetően a korcsoportok eltérő szokásainak, kontakt allergén trendjeinek és korspecifikus kórképeinek (pl.: rosacea a fiatalabbakat, a stasis dermatitis az idősebb korosztályt érinti) eredménye lehet.

Az időskor és a kontakt szenzibilizáció kapcsolatában tapasztaltak összefoglalása

Öt évet felölelő, 600 fős betegpopulációra kiterjedő retrospektív vizsgálatomat az időskori kontakt szenzibilizáció klinikai jellegzetességeink megfigyelése érdekében végeztem. Kutatásom során úgy találtam, hogy a 60 éves és afölötti össz betegpopuláció (600 fő) több mint fele (54,8%) legalább egy allergén pozitivitással rendelkezik. A legtöbb esetet a 60-69 éves korcsoportban regisztráltam, majd az életkor előrehaladtával a betegszám csökkenést mutatott. A betegek 78,7%-a nőbeteg. Mindhárom korcsoport esetében női predominanciát figyeltem meg, melynek túlsúlya a 60-69 éves korcsoportban jelentős, az életkor előrehaladtával a női-férfi arány közötti különbség csökkenni látszik. Az összesített beteganyag esetében a leggyakoribb kórkép a kontakt dermatitis, melyet a psoriasis követ. Vizsgálatom alapján kontakt dermatitis, stasis dermatitis, AD és rosacea esetében javasolt az EC teszt elvégzése.

A 60 év feletti, szenzibilizált betegek (n=329) közt a leggyakoribb diagnózis az allergiás kontakt dermatitis, melyet férfiaknál a stasis dermatitis, nőknél a rosacea követ. A betegek többsége nő. A legtöbb klinikai tünet a végtagokon, az arcon illetve a periorbitalis régióban figyelhető meg. A 60-69 éves és a 70-79 éves korcsoportok esetében a klinikai tünetek lokalizációja hasonló eloszlást mutat. Az allergén pozitivitások

esetében a konzerválószerrek szerepeltek az élen minden korcsoportban. Férfiak esetében a benzoesavat a perubalzsam, míg nők esetében a konzerválószerkeket a nikkkel követte. A methilizothiazolinon gyakoriága 80 éves kor felett alacsonynak bizonyult, mely feltehetően azzal magyarázható, hogy a methilizothiazolinon csak a 2000-es években jelent meg önálló allergénként, így e betegpopuláció még ezen allergén nélkül élte élete nagyobb részét. Vizsgálatomban az életkor előrehaladtával az illatérzékenység gyakoriságának emelkedését, valamint a nikkkel kontakt szenzibilizáció gyakoriságának csökkenését tapasztaltam.

Amennyiben az időskorban felállított diagnózisok hátterében az EC teszt elvégzésével kontakt szenzibilizációt igazolunk, felmerül a kérdés, hogy a kapott pozitívítások közül, melyek lehetnek a jelen tünetek szempontjából relevánsak, s melyek azok az érzékenységek, amiket a beteg fiatalkorából hozott. Szükséges figyelembe venni az idős beteg korábbi vagy jelenlegi munkahelyeit, szabadidős és otthoni tevékenységeit, a mindennapokban használt kozmetikumait, háztartási vegyszereit, a meglévő társbetegségek kezelésére használt externáit vagy akár szisztémás kezeléseit is, korábbi műtéti anamnéziséit, esetleges ortopéd/fogászati implantátumait, protéziseit.

A téma fontosságát kiemeli, hogy míg a bőr illetve az immunrendszer öregedéssel bekövetkező változásait a nemzetközi irodalom évtizedek óta figyelemmel kíséri, addig ezen két rendszer szoros kapcsolatát mutató, kontakt szenzibilizációra vonatkozó időskori adatok száma limitált. Vizsgálatommal szeretnék rávilágítani, hogy a kontakt szenzibilizáció jelenségével időskorban is számolni kell, s az EC teszt elvégzésének akár 80 éves kor felett is van létjogosultsága.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

6.1. Konzerválószer kontakt szenzibilizáció felnőtt AD-s betegeken

- A 15 éves (2007-2021) vizsgálati periódusban az 5790 felnőtt EC tesztelt beteg közül 639 beteg volt atópiás, mely meghaladja a tesztelt betegek 10%-át. Ezen AD-sek közt több mint 60%-ban találtam legalább egy kontakt túlérzékenységet az európai környezeti standard sor allergénjei közt, mely alapján elmondható, hogy az EC tesztelést az AD betegpopulációnkban jó eredménnyel indikáljuk, vizsgálatainkat célzottan végezzük, illetve ezen betegpopulációban a kontakt szenzibilizáció gyakori.
- A pozitivitással rendelkező felnőtt AD-s betegek csaknem 20%-a (17,4%), tehát majdnem minden 5. felnőtt kontakt szenzibilizát AD-s konzerválószer érzékeny. Az 5790 EC tesztelt felnőtt beteg több mint 10%-a (723 beteg) legalább egy konzerválószerre érzékeny, közülük majdnem 10% (9,4%, 68 beteg) AD-s.
- A felnőtt konzerválószer érzékeny AD-s vizsgálati populáció nemek szerinti megoszlása alapján elmondható, hogy háromszoros női arány mutatkozik. Ezen női predominancia azt az általános megfigyelést támasztja alá, miszerint a nők körében nagyobb eséllyel alakul ki kontakt szenzibilizáció. Emellett a nők esetében gyakoribb a mindennapi, változatos kozmetikum használat, mind meglévő bőrbetegség nélkül, mind AD jelenlétekor.
- A vizsgált 7 konzerválószer esetében az alábbi gyakorisági sorrendet találtam: methylizothiazolinon, Kathon CG[®], metildibromo-glutaronitril, parabén, formaldehid, PTBP-formaldehid gyanta és Quaternium-15. Az első helyen álló methylizothiazolinon a vizsgált populáció több mint 80%-ánál mutatott pozitív reakciót. Ezen eredmény figyelemreméltó, s a methylizothiazolinon erős allergénitását mutatja, hiszen a methylizothiazolinon önálló allergénként csak a 2000-es évek körül jelent meg, tesztelése pedig 2014-től vált lehetővé. A második helyen lévő Kathon CG[®] (mely allergén tartalmazza a methylizothiazolinont is) több mint 35%-ban érintette a felnőtt AD-s betegeket. Harmadikként a metildibromo-glutaronitril áll, annak ellenére, hogy kozmetikai összetevőként már betiltásra került. A parabén csak a negyedik helyet foglalja el, rámutatva ezen allergén egyre csökkenő jelenlétére, dacára a lakosság körében jelen lévő „parabén-fóbiának”.

- A konzerválószerekre vonatkozó poliszzenzibilizáció kérdésében úgy találtam, hogy a betegek közel 80%-a csak egy tartósítószerre volt érzékeny. A konzerválószerhez társult érzékenységek esetében a leggyakoribbnak a Kathon CG[®] + me-thilizothiazolinon kombináció mutatkozott. Valódi konzerválószer-poliszzenzibilizáció (3 vagy több allergénre való túlérzékenység) csak a vizsgált betegek 2,9%-ánál volt igazolható.
- A vizsgált betegcsoport esetében a legtöbben a 21-30 és a 31-40 éves korcsoportokba tartoztak.
- Az egyes konzerválószer korfüggvényét tekintve a 21-40 éves korcsoportokban látható csúcs mind a hét konzerválószer allergén esetében. A Kathon CG[®], a me-thilizothiazolinon és a PTBP-formaldehid gyanta gyanta görbájén a 61-70 évesek korcsoportjában egy kisebb csúcs volt azonosítható.
- A klinikai tünetek lokalizációját figyelembe véve összességében a felnőtt, AD-s konzerválószer érzékeny betegek többségénél a felső és az alsó végtagok, valamint az arci-periorbitális régió és a nyak voltak érintettek. Ezen lokalizációk mind a felnőttkori AD klinikai lokalizáció jellegzetességével, mind a kozmetikumok (és a következményes konzerválószer expozíció) használatával függnek össze.
- A leggyakoribb egyéb, a konzerválószerhez társult környezeti kontakt allergén a felnőtt, AD-s konzerválószer érzékeny betegpopulációban a nikkel, mely korunk leggyakoribb környezeti kontakt allergénje, ugyanakkor nem hozható összefüggésbe az AD-s betegek mindennapi kozmetikum és lokális terapeutikum használatával. A nikkelt követően viszont döntően kozmetikai és helyi gyógyszerkészítmény összetevőket találtam (főként illatokat, lanolin, perubalzsam, propilénglikol, fakátrány, Fragrance mix II, Fragrance mix I), mely a nemzetközi adatoknak, vizsgálatoknak megfelelően rámutat az AD-s betegek lokális kezelésében és bá-zisterápiájában az illatmentes készítmények jelentőségére.

6.2. Az időskori kontakt szenzibilizáció klinikai jellegzetességei

- Az 5 éves (2015-2019) vizsgálati periódusban EC tesztelt 1698 beteg közül 600 beteg tartozott a 60 éves vagy afölötti korosztályba. A 600 EC tesztelt beteg több mint 50%-ánál (329 beteg) találtam legalább egy kontakt túlérzékenységet. Ezen eredmény hangsúlyozza, hogy az idős betegek esetében is számolni kell a kontakt szenzibilizáció lehetőségével.
- A 600 beteg korcsoportok szerinti megoszlása alapján a legtöbben (a betegek több, mint 50%-a) a 60-69 évesek csoportjába tartoztak, majd az esetszám az életkor előrehaladtával csökkent. Ez a tendencia a természetes fogyás mellett a bőr, illetve az immunrendszer alkotóinak öregedése miatt kialakuló kontakt szenzibilizációra való fogékonyság csökkenésével is magyarázható.
- A 600 fős, teljes betegpopuláció esetében csaknem 80%-os női predominanciát igazoltam.
- A vizsgálat során, a teljes időskori betegpopulációra vonatkoztatva a leggyakoribb EC tesztet indikáló diagnózis a kontakt dermatitis volt, melyet a psoriasis követett. Utóbbi esetében a Köbner-jelenség révén merül fel kontakt szenzibilizáció. Eredményeim szerint kontakt dermatitisben, stasis dermatitisben, rosaceában és AD-ben 50%-nál nagyobb arányban fordult elő pozitív EC tesztreakció, így ezekben a kórképekben ajánlható EC tesztelés időskorban is. A többi kórkép esetében, azok gyakoribb etiológiai tényezőinek kizárása után javasolt a teszt elvégzése az esetleges kontakt provokáló faktor azonosítása céljából.
- A 329 idős, szenzibilizált beteg esetében a leggyakoribb diagnózis a kontakt dermatitis volt, melyet a stasis dermatitis, a rosacea és a psoriasis követett.
- A 329 fős szenzibilizált betegcsoport esetében szintén női predominancia igazolódott. Férfiak esetében a stasis dermatitis, míg nőknél a rosacea követi a kontakt dermatitist leggyakoribb diagnózisként.
- A szenzibilizált idősök diagnózisainak megoszlásában az életkor előrehaladtával a kontakt dermatitis után a stasis dermatitis jelentősége mutatkozik. Ezen kórkép etiológiája szorosan összefügg a másodlagos kontakt szenzibilizáció kialakulásával.

- A szenzibilizált idősök esetében megfigyelésre kerültek a klinikai tünetek lokalizációi. A legtöbb tünet a végtagokon és az arcon fordult elő. A klinikai tünetek a 60-69 és a 70-79 évesek csoportjaiban leginkább a felső és alsó végtagok, az arc és periorbitalis régió területein voltak típusosak, míg a 80 éves és annál idősebb betegeknél az alsó végtagi érintettség dominált. Ez az eltérő életkorokhoz köthető különböző szokások, allergén expozíciók és korszpecifikus betegségek (pl.: stasis dermatitis) következménye lehet.
- A teljes, 600 fős vizsgálati populációra vonatkoztatva a leggyakoribb környezeti kontakt allergének vizsgálatában, a nemzetközi adatoktól eltérően a konzerválószerek voltak minden korcsoportban. Közülük kiemelendő a benzooesav (tesztelése a magyar alapillatsorban történik), mely a teljes, illetve a korcsoportokra lebontott elemzés során is az első helyen szerepelt. A második helyen a methilizothiazolinon állt minden betegcsoportban, kivéve a 80 éves vagy afölötti korcsoportot. Annak ellenére, hogy ezen idős betegek életük legnagyobb részét methilizothiazolinon-mentesen töltötték, mégis szenzibilizálódtak, amely tovább hangsúlyozza a methilizothiazolinon erős allergizáló hatását. Férfiaknál a konzerválószerek után a perubalzsam, míg nőknél a nikkelt szerepel harmadik helyen. Utóbbi a nők ékszer/bizsu viselésének következménye lehet.
- A teljes tesztelt betegpopulációban vizsgálva, az illatérzékenység gyakorisága az életkor előrehaladtával növekvő, míg a fémérzékenység (nikkel) csökkenő tendenciát mutatott. Ezen megfigyelés az irodalmi adatokkal korrelál. Háttérben az évek során összeadódó illatosított termék és kozmetikum expozíció állhat. A fémek csökkenő gyakorisága feltehetően azzal magyarázható, hogy a nikkelt érzékenység már fiataloktól hozott szenzibilizáció, a bevezetett nikkelt direktívák következményeként az expozíciós lehetőségek csökkentek, időskorban új nikkelt túlérzékenység ritkán alakul ki.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

7.1. Magyar nyelvű összefoglalás

A kontakt szenzibilizáció hátterében kémiai anyagokkal történő direkt kontaktus által indukált IV-es típusú túlérzékenységi reakció áll. A szenzibilizáció létrejöttét a genetikai háttér, a nem, az életkor, kísérő bőrbetegség (pl.: AD), az adott allergén egyedi tulajdonságai is befolyásolják. Provokáló faktorként a mindennapi életben előforduló környezeti kontakt allergének szerepelhetnek. Ezek közül leggyakoribbak a fémek (a nikkel), az illatanyagok és a konzerválószeres csíraölő tulajdonságú vegyületek, melyek az adott termék felhasználhatósági idejét megnövelik. Előnyeik ellenére kontakt szenzibilizáló hatásuk is ismert. Legfőbb expozíciós forrásuk a kozmetikumok, azonban a lokális gyógyszerkészítmények is tartalmazzák őket, melyek alkalmazása különböző bőrbetegségekből (pl.: AD) nélkülözhetetlen.

Dolgozatomban a kontakt szenzibilizáció klinikai jellegzetességeit befolyásoló tényezők közül az AD, az életkor, illetve a konzerválószer-allergének sajátosságainak összefüggéseit vizsgáltam több szempont szerint.

Az első felmérésben legjobb tudásom szerint elsőként vizsgáltam nemek, korcsoportok, leggyakoribb konzerválószer-allergének és poliszenzibilizáció, klinikai tünetek lokalizációja és egyéb társult allergének szerint a felnőtt, konzerválószer érzékeny AD-s betegcsoportot. A vezető allergének a methilizothiazolinon, a Kathon CG® és a metildibromo-glutaronitril voltak. Ezen vizsgálat rávilágít, hogy az EC teszt elvégzése indokolt lehet felnőtt AD-s betegeknél terápiareszisztencia, illetve lokálterapeutikum és kozmetikum használat során észlelt exacerbatio esetén. Lényeges a megfelelő betegedukáció nemcsak az illat, hanem a tartósítószermentes termékek vonatkozásában is.

A második felmérésben a saját, 60 év feletti betegeink körében vizsgáltam elsőként Európában az időskori kontakt allergia jellegzetességeit a methilizothiazolinon európai környezeti standard sorba történő hivatalos beemelését követően, valamint a magyar alapillatsorozat allergénjeit is tesztelve vontam le következtetéseket. Vizsgálatom az eddigi nemzetközi adatoktól eltérően nem a fémeket és illatanyagokat, hanem a konzerválószereseket találta legfőbb időskori kontakt allergénnek. Adataim hangsúlyozzák, hogy az EC tesztelés akár 80 éves kor felett is indokolt és informatív lehet.

7.2. Angol nyelvű összefoglalás, summary

Contact hypersensitivity is provoked by direct contact with chemical agents, which induces Type IV hypersensitivity reaction. The occurrence of sensitization is also influenced by genetic background, gender, age, skin diseases (e.g.: AD), and the unique properties of the given allergen. Environmental contact allergens are present in our everyday life. The most common of these are metals (nickel), fragrances and preservatives. Preservatives are compounds with antimicrobial properties that increase the shelf life of the given product. Despite their advantages, their contact sensitizing effect is also known. Their main source of exposure are cosmetics, however, they are also contained by topical medications, which are essential in the treatment of various skin diseases (e.g. AD).

In my thesis, among the factors, which influence the clinical features of contact hypersensitivity, I examined the correlations of AD, age, and the allergen characteristics from several points of view.

In the first survey, according to my best knowledge I was the first to publish data about adult, preservative-hypersensitive AD patients according to gender, age groups, most common preservative allergens and polysensitization, clinical symptom localizations, and other co-hypersensitivities. The most common allergens were methylisothiazolinone, Kathon CG[®] and methyldibromo-glutaronitril. This study highlights that adult AD patients are worth patch testing in case of therapy resistance or exacerbations provoked by the use of local therapeutics and cosmetics. Adequate patient education is essential not only about fragrance-free, but also about preservative-free products.

In the second survey, I was the first in Europe to examine the characteristics of contact allergy in the elderly among my patients over the age of 60 following the official inclusion of methylisothiazolinone in the European Environmental Baseline Series, and I also drew conclusions by testing the allergens of the Hungarian Complementary Fragrance Series. Contrary to previous international data, my study found preservatives, and neither the metals nor fragrances, to be the most common contact allergens in the elderly. My data emphasize that patch testing can be a useful diagnostic tool and can be recommended even over the age of 80.

8. IRODALOMJEGYZÉK

1. Temesvári E, Németh D. 5. Ekzémás kórképek: Exogén ekzémák: Kontakt ekzema (dermatitis). In: Temesvári E, Pónyai Gy, editor. Gyakorlati allergológia. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2021. p. 45-93.
2. Gaspari AA. Pathogenesis of Allergic Contact Hypersensitivity. In: Fowler JF, Zirwas MJ, editor. Fisher's Contact Dermatitis 7th Edition. Phoenix: Contact Dermatitis Institute; 2019. p. 1-23.
3. Nassau S, Fonacier L. Allergic Contact Dermatitis. Med Clin North Am. 2020;104(1):61-76.
4. Tramontana M, Hansel K, Bianchi L, Sensini C, Malatesta N, Stingeni L. Advancing the understanding of allergic contact dermatitis: from pathophysiology to novel therapeutic approaches. Front Med (Lausanne). 2023;10:1184289.
5. Zirwas MJ. Clinical aspects of Contact Dermatitis. In: Fowler JF, Zirwas MJ, editor. Fisher's Contact Dermatitis 7th Edition. Phoenix: Contact Dermatitis Institute; 2019. p. 45-88.
6. Zirwas MJ. Treatment of Contact Dermatitis. In: Fowler JF, Zirwas MJ, editor. Fisher's Contact Dermatitis 7th Edition. Phoenix: Contact Dermatitis Institute; 2019. p. 689-96.
7. Temesvári E, Németh I. 16. In vivo allergológiai vizsgálatok. In: Temesvári E, Pónyai Gy, editor. Gyakorlati allergológia. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2021. p. 401-16.
8. Zirwas MJ. Practical Aspects of Patch Testing. In: Fowler JF, Zirwas MJ, editor. Fisher's Contact Dermatitis 7th Edition. Phoenix: Contact Dermatitis Institute; 2019. p. 25-43.
9. Németh D. Kontakt allergia vizsgálata Magyarországon az elmúlt 100 évben. (Examination of contact allergy in Hungary in the past 100 years) (2021) Kaleidoscope Művelődés-, Tudomány- és Orvostörténeti Folyóirat. 2021;11(23):328-338.
10. Németh D. Epicutan allergének változása az Országos Bőr- és Nemikórtani Intézet valamint a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Allergológiai Laboratóriumának környezeti standard rutinsorában. (Alteration among the patch test allergens in the environmental standard baseline series of the Allergy Laboratory of the National Dermatological and Venereological Institute and the De-

partment of Dermatology, Venereology and Dermatooncology of Semmelweis University. Official Journal of the Hungarian Dermatological Society.) *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*. 2021;97(1):30-35.

11. Pónyai Gy, Németh D, Németh I, Kovács A, Gergely LH, Mészáros M, Temesvári E. 100 éves az epicutan tesztelés Magyarországon A 7. napos értékelés jelentősége: metodikai ajánlás megerősítése 15 éves adataink tükrében. (The 100-year history of the pach test in Hungary Importance of the 7th day assessment: confirmation of methodological recommendation in light of 15 years of data) *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*, 2023;99(1):31–38.
12. Bergmann KC, Ring J. History of Allergy. Karger Chemical Immunology and Allergy. Karger. Vol. 100; 2014. 1-52 p.
13. Bergmann KC, Ring J. History of Allergy. Karger Chemical Immunology and Allergy. Karger. Vol. 100; 2014. 97-100 p.
14. Ring J. Allergy in Practice, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2005. 1-7 p.
15. Temesvári E, Baló JM, Husz S, Judák R, Kohánka V, Mészáros Cs, Reményik É, Szegedi A, Nebenführer L, Somos Zs. Illatanyag allergia magyarországi multicentrikus vizsgálata. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* 2001;77:59-69
16. Soós Gy, Baló-Banga JM, Bata Zs, Husz S, Károlyi Zs, Kis K, Kohánka V, Nagy G, Nebenführer L, Somogyi T, Soós É, Török L, Németh I, Temesvári E.: Corticosteroid kontakt szenzibilizáció magyarországi multicentrikus vizsgálata. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*. 2004;80:203-208.
17. Soós Gy, Baló-Banga JM, Bata Zs, Husz S, Károlyi Zs, Kohánka V, Nagy G, Nebenführer L. Somogyi T, Soós É, Temesvári E Lokális corticosteroid kontakt érzékenység multicentrikus vizsgálata. *AKI* 2004;7:94.
18. Pónyai Gy, Németh I, Husz S, Jurcsik Á, Nebenführer L, Dinnyés M, Némethy P, Kohánka V, Temesvári E. Magyar Dermatológiai Társulat Kontakt Dermatitis Munkacsoport multicentrikus vizsgálata epoxy gyanta, MDBGN, tixocortolpivalat és budesonid kontakt szenzibilizáció tesztelésére 2007- 2008. (Multicentre Study of the Contact Dermatitis Group of the Hungarian Dermatological Society for epoxy resin, MDBGN, tixocortol-pivalate and budesonide contact hypersensitivity 2007-2008.) *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*. 2010;86(3):71-75.

19. Pónyai G, Németh I, Altmayer A, Nagy G, Irinyi B, Battyáni Z, Temesvári E; Hungarian Contact Dermatitis Group. Patch tests with fragrance mix II and its components. *Dermatitis*. 2012;23(2):71-4.
20. Pónyai Gy, Altmayer A, Fábos B, Irinyi B., Nagy G, Dinnyés M, Kohánka V, Németh I, Temesvári E. Contact hypersensitivity to lavender oil in Hungary: a multi-centre survey 2013-2014. *Journal of Dermatologic Research and Therapy*, 2015; 1(1):26-32.
21. Pónyai G, Németh I, Temesvári E. Methylchloroisothiazolinone/Methylisothiazolinone and Methylisothiazolinone Sensitivity in Hungary. *Dermatol Res Pract*. 2016;2016:4579071.
22. Pónyai G, Németh I, Nagy G, Fábos B, Irinyi B, Dinnyés M, Altmayer A, Temesvári E. Methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone and methylisothiazolinone hypersensitivity in 1122 patients: A national multicenter study organized by the Hungarian Contact Dermatitis Group. *Contact Dermatitis*. 2019;81(6):467-469.
23. Joy NM, Rice KR, Atwater AR. Stability of patch test allergens. *Dermatitis*. 2013 Sep-Oct;24(5):227-36.
24. Svedman C, Isaksson M, Björk J, Mowitz M, Bruze M. 'Calibration' of our patch test reading technique is necessary. *Contact Dermatitis*. 2012;66(4):180-7.
25. Hajós K, Rajka Ö. Asthma, ekzema és rokon kórképek az allergia tanának tükrében. Budapest: Rényi Károly Könyvkiadó; 1944. 484-595 p.
26. Rajka Ö. A túlérzékenység szerepe az ekzema pathogenesisében. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*. 1923;1: 49-51.
27. Rajka Ö. A bőrtúlérzékenység kimutatására irányuló vizsgálatok ekzémásokon. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*. 1923;1:220-225.
28. Rajka Ö. A kémiai természetű foglalkozási bőrbetegségek pathogenesisise. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*. 1948;24:289-296.
29. Korossy S, Vincze E, Gózony M. A chlorocid kezelés okozta allergodermatózisokról. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*. 1962;38:112-117.
30. Korossy S, Vincze E, Doroszlay J, Munkácsi A. Diagnosztikai célból használt standard (alap) rátevési próbasorozatunk allergén spektrumának revíziója [Revision of the allergenic spectrum of a standard diagnostic patch test series]. *Orv Hetil*. 1969;110(32):1837-41.

31. Sipos K. Vegyi túlérzékenységi viszonyok bőrbetegségekben. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle. 1966;42:97-104.
32. Jáksó G. Foglalkozási /vegyi/ túlérzékenységi viszonyok Szegeden és környékén. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle. 1969;45:23-29.
33. Szilágyi I. A kibővített rutin rátevési próbasorozattal nyert tapasztalataink. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle. 1972;48:208-212.
34. Hamar M, Temesvári E. Allergiás contact ekzema /dermatitis/ epidemiológiája Magyarországon. Derm-vener. Haladása. 1975;19:59-78.
35. Hamar M, Dénes M, Temesvári E. Kontakt allergének a modern bioszférában. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle. 1975;51:193-200.
36. Temesvári E, Horváth A, Király K, Krámer M. DNCB szenzibilizálhatóság SLE és DLE kórképekben, isomorph jelenségek jellemzése. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle. 1977;53:289-295.
37. Fregert S, Hjorth N, Magnusson B, Bandmann HJ, Calnan CD, Cronin E, Malten K, Meneghini CL, Pirilä V, Wilkinson DS. Epidemiology of contact dermatitis. Trans St Johns Hosp Dermatol Soc. 1969;55(1):17-35.
38. Rudner EJ, Clendenning WE, Epstein E, Fisher AA, Jillson OF, Jordan WP, Kanof N, Larsen W, Maibach H, Mitchell JC, O'Quinn SE, Schorr WF, Sulzberger MB. Epidemiology of contact dermatitis in North America: 1972. Arch. Derm., 1973;108:537-540.
39. Ziegler V, Schubert H, Zschunke E. Arbeitsgruppe zur Bekämpfung der Berufskrankheiten der Haut und des Kontaktekzems in den sozialistischen Ländern Europas. Contact Dermatitis Research Group in CMEA Countries [Work group for the control of occupational dermatoses and contact eczema in the European Socialist countries. Contact Dermatitis Research group in CMEA Countries]. Derm Beruf Umwelt. 1978;26(6):192.
40. Temesvári E, Takácsy T, Podányi B, Bognár A. A propolisz túlérzékenyítő hatása [The allergenic effect of propolis]. Orv Hetil. 1984;125(50):3037-9.
41. Temesvári E, Soós G, Podányi B, Kovács I, Németh I. Perubalzsam contact urticaria [Peru balsam contact urticaria]. Orv Hetil. 1977;118(30):1767-8.
42. Temesvári E. Contact urticaria from paraphenylenediamine. Contact Dermatitis. 1984 Aug;11(2):125.

43. Takácsy T, Temesvári E. Kolofonium érzékenység. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*. 1986;62:207-212.
44. Schubert H, Berova N, Czernielewski A, Hegyi E, Jirasek L, Kohánka V, Korossy S, Michailov P, Nebenführer L, Prater E, et al. Epidemiology of nickel allergy. *Contact Dermatitis*. 1987;16(3):122-8.
45. Schubert H, Kohánka V, Korossy S, Nebenführer L, Prater E, Rothe A, Szarmach H, Temesvári E, Ziegler V. Epidemiology of nickel allergy: results of a follow-up analysis of patients with positive patch tests to nickel. *Contact Dermatitis*. 1988;18(4):237-9.
46. Juresik Á, Temesvári E. Kathon CG kontakt szenzibilizáció vizsgálata. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*. 1990;66:9-13
47. Becker K, Temesvári E. Fragrance mix (illatanyag keverék) epicutan tesztelése. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*. 1993;69:367-372.
48. Temesvári E, Kárpáti S, Pónyai Gy, Horváth A. Sesquiterpen lacton kontakt szenzibilizáció. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*. 1999;75:157-162.
49. Temesvári E, Pónyai Gy, Németh I, Hatvani Zs, Kárpáti S. Kontakt szenzibilizáció gyermekkorban. (Contact Sensitization in Childhood.) *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*. 2006;75(5):205-216.
50. Pónyai G, Temesvári E, Kárpáti S. Atópiás dermatitis felnőttkorban: epidemiológia, klinikai jellemzők, provokáló és prognosztikai faktorok [Adulthood atopic dermatitis: epidemiology, clinical symptoms, provoking and prognostic factors]. *Orv Hetil*. 2007;148(1):21-6.
51. Pónyai G, Hidvégi B, Németh I, Sas A, Temesvári E, Kárpáti S. Contact and aeroallergens in adulthood atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(11):1346-55.
52. Pónyai Gy. A felnőttkori atópiás dermatitis: epidemiológia, provokáló faktorok és prognózis, klinikai tünetek és differenciáldiagnózis. (Adult atopic dermatitis). *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*. 2017;93(5):2018-224.
53. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, Canavó A, Giménez-Arnau A, Gonçalo M, Goossens A, John SM, Lidén C, Lindberg M, Mahler V, Matura M, Rustemeyer T, Serup J, Spiewak R, Thyssen JP, Vigan M, White IR, Wilkinson M, Uter W. European Society of Contact Dermatitis guideline for diag-

nostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. 2015;73(4):195-221.

54. Temesvári E. Hazai Hírek. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*. 2009;85:22.

55. Pónyai Gy. 5. Ekzémás kórképek: Atopia, atopiás dermatitis. In: Temesvári E, Pónyai Gy, editor. *Gyakorlati allergológia*. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2021. p. 121-35.

56. Owen JL, Vakharia PP, Silverberg JL. The Role and Diagnosis of Allergic Contact Dermatitis in Patients with Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Jun;19(3):293-302.

57. Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Schäppi G, Schmid-Grendelmeier P. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4S):S58-S64.

58. Hamann CR, Hamann D, Egeberg A, Johansen JD, Silverberg J, Thyssen JP. Association between atopic dermatitis and contact sensitization: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(1):70-78.

59. Boonstra M, Rustemeyer T, Middelkamp-Hup MA. Both children and adult patients with difficult-to-treat atopic dermatitis have high prevalences of concomitant allergic contact dermatitis and are frequently polysensitized. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(9):1554-1561

60. Halling-Overgaard AS, Kezic S, Jakasa I, Engebretsen KA, Maibach H, Thyssen JP. Skin absorption through atopic dermatitis skin: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2017;177(1):84-106.

61. Peng F, Schwartz RA, Chen Z, Zhang JZ. High prevalence of contact hypersensitivity to metals and preservatives in Chinese patients with atopic dermatitis. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(23):2881-2882.

62. Aquino M, Fonacier L. The role of contact dermatitis in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(4):382-7.

63. Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med Port*. 2019;32(9):606-613.

64. Morelli P, Gaspari M, Gabriele C, Dastoli S, Bennardo L, Pavel AB, Patruno C, Del Duca E, Nisticò SP. Proteomic analysis from skin swabs reveals a new set of proteins identifying skin impairment in atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2021;30(6):811-819.
65. Nettis E, Ferrucci SM, Pellacani G, Di Leo E, Argenziano G, Foti C, Rongioletti F, Patruno C, Ortoncelli M, Macchia L, Tavecchio S, Bonzano L, Di Bona D, Calabrese G, Fabbrocini G; STUDY GROUP. Dupilumab in atopic dermatitis: predictors of treatment outcome and time to response. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(12):e896-e898.
66. Chovatiya R, Paller AS. JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(4):927-940.
67. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, Bieber T, Brough HA, Calzavara Pinton P, Christen-Zäch S, Deleuran M, Dittmann M, Dressler C, Fink-Wagner AH, Fosse N, Gáspár K, Gerbens L, Gieler U, Girolomoni G, Gregoriou S, Mortz CG, Nast A, Nygaard U, Redding M, Rehbinder EM, Ring J, Rossi M, Serra-Baldrich E, Simon D, Szalai ZZ, Szepietowski JC, Torrelo A, Werfel T, Flohr C. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(9):1409-1431.
68. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, Bieber T, Brough HA, Calzavara Pinton P, Christen-Zäch S, Deleuran M, Dittmann M, Dressler C, Fink-Wagner AH, Fosse N, Gáspár K, Gerbens L, Gieler U, Girolomoni G, Gregoriou S, Mortz CG, Nast A, Nygaard U, Redding M, Rehbinder EM, Ring J, Rossi M, Serra-Baldrich E, Simon D, Szalai ZZ, Szepietowski JC, Torrelo A, Werfel T, Flohr C. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(11):1904-1926.
69. Lima AL, Timmermann V, Illing T, Elsner P. Contact Dermatitis in the Elderly: Predisposing Factors, Diagnosis, and Management. *Drugs Aging*. 2019;36(5):411-417.
70. Balato A, Balato N, Di Costanzo L, Ayala F. Contact sensitization in the elderly. *Clin Dermatol*. 2011;29(1):24-30.
71. Farage MA, Miller KW, Berardesca E, Maibach HI. Clinical implications of aging skin: cutaneous disorders in the elderly. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(2):73-86.

72. Papadopoulos I. Comparative Study of Dermatological Diseases of the Elderly in Relation to the Rest Population. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2020;17:173-178.
73. Balato A, Balato N, Di Costanzo L, Ayala F. Contact sensitization of older patients in an academic department in Naples, Italy. *Dermatitis*. 2008;19(4):209-12.
74. Pilkington SM, Bulfone-Paus S, Griffiths CEM, Watson REB. Inflammaging and the Skin. *J Invest Dermatol*. 2021;141(4S):1087-1095.
75. Bhushan M, Cumberbatch M, Dearman RJ, Andrew SM, Kimber I, Griffiths CE. Tumour necrosis factor- α -induced migration of human Langerhans cells: the influence of ageing. *Br J Dermatol*. 2002;146(1):32-40.
76. Pilkington SM, Ogden S, Eaton LH, Dearman RJ, Kimber I, Griffiths CEM. Lower levels of interleukin-1 β gene expression are associated with impaired Langerhans' cell migration in aged human skin. *Immunology*. 2018;153(1):60-70.
77. Lee HJ, Kim TG, Kim SH, Park JY, Lee M, Lee JW, Lee SH, Lee MG. Epidermal Barrier Function Is Impaired in Langerhans Cell-Depleted Mice. *J Invest Dermatol*. 2019;139(5):1182-1185.
78. Kiatsurayanon C, Niyonsaba F, Smithrithee R, Akiyama T, Ushio H, Hara M, Okumura K, Ikeda S, Ogawa H. Host defense (Antimicrobial) peptide, human β -defensin-3, improves the function of the epithelial tight-junction barrier in human keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2014;134(8):2163-2173.
79. Temesvári E, Németh D. 5. Ekzémás kórképek: Kozmetikumok kontakt szenzibilizáló hatása. In: Temesvári E, Pónyai Gy, editor. *Gyakorlati allergológia*. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2021. p. 103-12.
80. Tan A, Silverberg JI. Preservatives and Vehicles in Cosmetics and Toiletries. In: Fowler JF, Zirwas MJ, editor. *Fisher's Contact Dermatitis 7th Edition*. Phoenix: Contact Dermatitis Institute; 2019. p. 233-298.
81. Rogiers V, Pauwels M. *Safety Assessment of Cosmetics in Europe*. Basel: Karger; 2008. 1-28 p.
82. Halla N, Fernandes IP, Heleno SA, Costa P, Boucherit-Otmani Z, Boucherit K, Rodrigues AE, Ferreira ICFR, Barreiro MF. Cosmetics Preservation: A Review on Present Strategies. *Molecules*. 2018;23(7):1571.

83. Schwensen JF, White IR, Thyssen JP, Menné T, Johansen JD. Failures in risk assessment and risk management for cosmetic preservatives in Europe and the impact on public health. *Contact Dermatitis*. 2015;73(3):133-41.
84. Yim E, Baquerizo Nole KL, Tosti A. Contact dermatitis caused by preservatives. *Dermatitis*. 2014;25(5):215-31.
85. Alani JI, Davis MDP, Yiannias JA. Allergy to cosmetics: a literature review. *Dermatitis*. 2013;24(6):283-90.
86. Orton DI, Wilkinson JD. Cosmetic allergy: incidence, diagnosis, and management. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5(5):327-37.
87. Militello M, Hu S, Laughter M, Dunnick CA. American Contact Dermatitis Society Allergens of the Year 2000 to 2020. *Dermatol Clin*. 2020;38(3):309-320.
88. Devlieghere F, De Loy-Hendrickx A, Rademaker M, Pipelers P, Crozier A, De Baets B, Joly L, Keromen S. A new protocol for evaluating the efficacy of some dispensing systems of a packaging in the microbial protection of water-based preservative-free cosmetic products. *Int J Cosmet Sci*. 2015;37(6):627-35.
89. Németh D, Németh I, Temesvári E. A konzerválószer mint környezeti kontakt allergének szenzibilizáló hatásának vizsgálata 2007–2016. (Examination of the sensitizing effect of preservatives as environmental contact allergens 2007–2016) *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*. 2018;94(6):326-337.
90. Deza G, Giménez-Arnau AM. Allergic contact dermatitis in preservatives: current standing and future options. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(4):263-268.
91. Giménez-Arnau AM, Deza G, Bauer A, Johnston GA, Mahler V, Schuttelaar ML, Sanchez-Perez J, Silvestre JF, Wilkinson M, Uter W. Contact allergy to preservatives: ESSCA* results with the baseline series, 2009-2012. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(4):664-671.
92. de Groot AC, Le Coz CJ, Lensen GJ, Flyvholm MA, Maibach HI, Coenraads PJ. Formaldehyde-releasers: relationship to formaldehyde contact allergy. Formaldehyde-releasers in clothes: durable press chemical finishes. Part 1. *Contact Dermatitis*. 2010;62(5):259-71.
93. Németh D, Temesvári E, Sárdy M, Pónyai Gy. A 2019-es év kontakt „non-allergénje”: a parabén. (Contact „Non-Allergen” of the Year 2019: paraben). *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*. 2020;96(1):21-25.

94. Fransway AF, Fransway PJ, Belsito DV, Warshaw EM, Sasseville D, Fowler JF Jr, DeKoven JG, Pratt MD, Maibach HI, Taylor JS, Marks JG, Mathias CGT, DeLeo VA, Zirwas JM, Zug KA, Atwater AR, Silverberg J, Reeder MJ. Parabens. *Dermatitis*. 2019 ;30(1):3-31
95. Castelain F, Castelain M. Parabens: a real hazard or a scare story? *Eur J Dermatol*. 2012;22(6):723-7
96. Sasseville D, Alfalah M, Lacroix JP. "Parabenoia" Debunked, or "Who's Afraid of Parabens?". *Dermatitis*. 2015;26(6):254-9.
97. Schwensen JF, Uter W, Bruze M, Svedman C, Goossens A, Wilkinson M, Giménez Arnau A, Gonçalo M, Andersen KE, Paulsen E, Agner T, Foti C, Aalto-Korte K, McFadden J, White I, Johansen JD; European Environmental Contact Dermatitis Research Group. The epidemic of methylisothiazolinone: a European prospective study. *Contact Dermatitis*. 2017;76(5):272-279
98. Herro E, Jacob SE. p-tert-Butylphenol formaldehyde resin and its impact on children. *Dermatitis*. 2012;23(2):86-8.
99. Corazza M, Zauli S, Bernardi T, Trapella C, Benetti S, Virgili A. A linear allergic contact dermatitis to p-tert-butylphenol formaldehyde resin sectorially present in a neoprene orthopedic brace: role of spectroscopy. *Dermatitis*. 2012;23(6):292-3.
100. Jacob SE, Hsu JW. Sodium hydroxymethylglycinate: a potential formaldehyde-releasing preservative in child products. *Dermatitis*. 2009;20(6):347-9
101. de Groot AC. Chapter 2: Contact allergy to and allergic contact dermatitis from fragrances: a brief review. In: de Groot AC, editor. *Monographs in Contact Allergy: Volume 2: Fragrances and Essential Oils*, 1. Edition, Boca Raton: CRC Press; 2019. p. 15-40.
102. Kovács RA, Pónyai Gy, Németh I, Sárdy M, Temesvári E. Az illatanyag szenzibilizáció különleges expozíciós lehetőségei, az 'ehető' illatok. (Specific form of fragrance hypersensitivity: edible flavours) *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*. 2018;94(6):319-325.
103. Nádai J, Baranyai G. Vallus EG, Németh I., Temesvári E, Sárdy M, Pónyai Gy. Illatérzékenység aktualitásai a Semmelweis Egyetem Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Allergológiai Szakambulancia és Laboratórium 2017-es adatainak tükré-

ben, 357 betegen. (Specific form of fragrance hypersensitivity: edible flavours.) *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*. 2019; 95(3):109-116.

104. Jagodich M, Németh D, Pónyai Gy. Új illat allergén a nemzetközi epicutan sorokban: *Evernia furfuracea* Ajánlás a magyar standard epicutan tesztsorba való beemelésre. (New fragrance allergen in the international patch test series: *Evernia furfuracea*. Recommendation for inclusion in the Hungarian standard patch test series.) *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*. 2022;98(4):212–217.

105. Mezei D, Németh D, Temesvári E, Pónyai G. Egy régi-új allergén - a propolisz szenzibilizáló hatásának vizsgálata 1992 és 2021 között [A new-old allergen: propolis contact hypersensitivity 1992-2021]. *Orv Hetil*. 2022;163(39):1559-1567.

106. de Groot AC. Chapter 5: Essential oils: General aspects. In: de Groot AC, editor. *Monographs in Contact Allergy: Volume 2: Fragrances and Essential Oils*, 1. Edition, Boca Raton: CRC Press; 2019. p. 669-682.

107. Calapai G, Minciullo PL, Miroddi M, Chinou I, Gangemi S, Schmidt RJ. Contact dermatitis as an adverse reaction to some topically used European herbal medicinal products - Part 3: *Mentha × piperita* - *Solanum dulcamara*. *Contact Dermatitis*. 2016;74(3):131-44.

108. Gangemi S, Minciullo PL, Miroddi M, Chinou I, Calapai G, Schmidt RJ. Contact dermatitis as an adverse reaction to some topically used European herbal medicinal products - part 2: *Echinacea purpurea*-*Lavandula angustifolia*. *Contact Dermatitis*. 2015;72(4):193-205.

109. Calapai G, Miroddi M, Minciullo PL, Caputi AP, Gangemi S, Schmidt RJ. Contact dermatitis as an adverse reaction to some topically used European herbal medicinal products - part 1: *Achillea millefolium*-*Curcuma longa*. *Contact Dermatitis*. 2014;71(1):1-12.

110. de Groot AC. Tree tea oil. In: de Groot AC, editor. *Monographs in Contact Allergy: Volume 2: Fragrances and Essential Oils*, 1. Edition, Boca Raton: CRC Press; 2019. p. 885-894.

111. McGowan MA, Scheman A, Jacob SE. Propylene Glycol in Contact Dermatitis: A Systematic Review. *Dermatitis*. 2018;29(1):6-12.

112. Mertens S, Gilissen L, Goossens A. Allergic contact dermatitis caused by cocamide diethanolamine. *Contact Dermatitis*. 2016;75(1):20-4.

113. Alfalah M, Loranger C, Sasseville D. Alkyl Glucosides. *Dermatitis*. 2017;28(1):3-4.
114. Jagodich M, Németh D, Pónyai Gy. Alkil glükózid szenzibilizáció – a környezetbarát termékek veszélyei. Ajánlás a magyar környezeti standard sorba történő beemelésre. (Alkyl glucoside sensitization: hazards of environmentally friendly products. Recommendation for inclusion to the Hungarian environmental baseline series.) *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*. 2022;98(4):219-224.
115. Aerts O, Verhulst L, Goossens A. Ethylhexylglycerin: a low-risk, but highly relevant, sensitizer in 'hypo-allergenic' cosmetics. *Contact Dermatitis*. 2016;74(5):281-8.
116. Gallo R, Russo R, Trave I, Murgioni F, Parodi A. Allergic contact dermatitis to pentylene glycol in an eye contour cream. *Contact Dermatitis*. 2020;82(4):254-255.
117. Coelho EQ, Wu SLC, Nunes RS, Reis VMS. Contact urticaria following the use of a cosmetic containing caprylyl glycol: A case report. *Contact Dermatitis*. 2019;81(4):308-309.
118. de Groot AC. Thiocetic acid. In: de Groot AC, editor. *Monographs in Contact Allergy, Volume 1: Non-Fragrance Allergens in Cosmetics (Part 2)*, 1st. Edition. Boca Raton: CRC Press; 2017. p. 1244-1245.
119. de Groot AC. 3-o-Ethyl-ascorbic acid. In: de Groot AC, editor. *Monographs in Contact Allergy, Volume 1: Non-Fragrance Allergens in Cosmetics (Part 1)*, 1st. Edition. Boca Raton: CRC Press; 2017. p. 458.
120. Raison-Peyron N, Dereure O. A new case of contact dermatitis to bakuchiol in a cosmetic cream. *Contact Dermatitis*. 2020;82(1):61-62.
121. Iijima S, Takayama N. Allergic contact dermatitis caused by isopropyl methylphenol, a new hapten. *Contact Dermatitis*. 2019;80(6):402-403.
122. Degraeuwe A, Jacobs MC, Herman A. Allergic contact dermatitis caused by resveratrol in a cosmetic cream. *Contact Dermatitis*. 2020;82(6):412-413.
123. Clemmensen A, Thormann J, Andersen KE. Allergic contact dermatitis from retinyl palmitate in polycaprolactone. *Contact Dermatitis*. 2007;56(5):288-9.
124. Kosari P, Alikhan A, Sockolov M, Feldman SR. Vitamin E and allergic contact dermatitis. *Dermatitis*. 2010;21(3):148-53.

125. Sanz-Sánchez T, Núñez Acevedo B, Rubio Flores C, Díaz-Díaz RM. Contact urticaria caused by tocopherol. *Contact Dermatitis*. 2018;79(6):395.
126. Voller LM, Warshaw EM. Acrylates: new sources and new allergens. *Clin Exp Dermatol*. 2020;45(3):277-283.
127. Lazzarini R, Hafner MFS, Lopes ASA, Oliari CB. Allergy to hypoallergenic nail polish: does this exist? *An Bras Dermatol*. 2017;92(3):421-422.
128. Horton E, Wilkinson M, Aalto-Korte K, Pesonen M, Bauer A, Chowdhury MMU, Cooper S, Cousen P, Crépy MN, Larese Filon F F, Gallo R, Geier J, Giménez-Arnau A, Gonçalo M, Goossens A, Green C, Guarneri F, Ljubojević Hadžavdić S, Johansen JD, Johnston GA, Rustemeyer T, Sánchez-Pérez J, Thyssen JP, Schuttelaar MA, Stone N, Uter W. A survey of members of the European Surveillance System on Contact Allergy and the EU project "StanDerm" to identify allergens tested in cosmetic series across Europe. *Contact Dermatitis*. 2020;82(3):195-200.
129. Horton E, Uter W, Geier J, Ballmer-Weber B, Bauer A, Bircher A, Dickel H, Giménez-Arnau A, Gonçalo M, John SM, Mahler V, Schuttelaar MLA, Simon D, Sanchez-Perez J, Rustemeyer T, Weisshaar E, Wilkinson M. Developing a cosmetic series: Results from the ESSCA network, 2009-2018. *Contact Dermatitis*. 2021;84(2):82-94.
130. Diepgen TL, Ofenloch RF, Bruze M, Bertuccio P, Cazzaniga S, Coenraads PJ, Elsner P, Goncalo M, Svensson Å, Naldi L. Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. *Br J Dermatol*. 2016;174(2):319-29.
131. Travassos AR, Claes L, Boey L, Drieghe J, Goossens A. Non-fragrance allergens in specific cosmetic products. *Contact Dermatitis*. 2011;65(5):276-85.
132. Towle KM, Drechsel DA, Warshaw EM, Fung ES, Novick RM, Paustebach DJ, Monnot AD. Risk Assessment of the Skin Sensitization Induction Potential of Kat-hon CG in Rinse-off and Leave-on Personal Care and Cosmetic Products. *Dermatitis*. 2018;29(3):132-138.
133. Castanedo-Tardana MP, Zug KA. Methylisothiazolinone. *Dermatitis*. 2013;24(1):2-6.
134. Boyer IJ, Heldreth B, Bergfeld WF, Belsito DV, Hill RA, Klaassen CD, Liebler DC, Marks JG Jr, Shank RC, Slaga TJ, Snyder PW, Andersen FA. Amended safety assessment of formaldehyde and methylene glycol as used in cosmetics. *Int J Toxicol*. 2013;32(6 Suppl):5S-32S.

135. Voller LM, Persson L, Bruze M, Ericson ME, Hylwa SA. Formaldehyde in "Nontoxic" Nail Polish. *Dermatitis*. 2019;30(4):259-263.
136. de Groot AC, Coenraads PJ. Twenty-five years quaternium-15 in the European baseline series: does it deserve its place there? *Contact Dermatitis*. 2010;62(4):210-20.
137. Becker LC, Bergfeld WF, Belsito DV, Klaassen CD, Hill R, Leibler D, Marks JG Jr, Shank RC, Slaga TJ, Snyder PW, Alan Andersen F. Final report of the amended safety assessment of Quaternium-15 as used in cosmetics. *Int J Toxicol*. 2010;29(3 Suppl):98S-114S.
138. Lintu P, Soramäki I, Liippo J. Clinical relevance of p-tert-butylphenol-formaldehyde resin (PTBP-FR) contact allergy among general dermatology patients. *Contact Dermatitis*. 2020;83(4):324-326.
139. Massone L, Anonide A, Borghi S, Usiglio D. Sensitization to para-tertiary-butylphenolformaldehyde resin. *Int J Dermatol*. 1996;35(3):177-80.
140. Schnuch A, Schubert S, Geier J; IVDK. Clinicians vs. epidemiologists: patch testing with methyldibromo glutaronitrile as a controversial issue. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(6):e242-e244.
141. Sánchez-Pérez J, Del Rio MJ, Jiménez YD, García-Diez A. Allergic contact dermatitis due to methyldibromo glutaronitrile in make-up removal wipes. *Contact Dermatitis*. 2005;53(6):357-8.
142. Teo Y, McFadden JP, White IR, Lynch M, Banerjee P. Allergic contact dermatitis in atopic individuals: Results of a 30-year retrospective study. *Contact Dermatitis*. 2019;81(6):409-416.
143. Nádudvari N, Németh D, Pónyai G, Sárdy M, Temesvári E. A nikkelérzékenység jelentősége az Európai Unió direktíváinak tükrében [Nickel sensitization: impact of the European Union Nickel Directives]. *Orv Hetil*. 2021;162(16):629-637.
144. Pónyai G, Diczig BM, Németh I, Temesvári E. para-Phenylenediamine Hypersensitivity: A Report From Budapest, Hungary, 2007-2014. *Dermatitis*. 2016;27(5):303-7.
145. Temesvári E, Podányi B, Pónyai G, Németh I. Fragrance sensitization caused by temporary henna tattoo. *Contact Dermatitis*. 2002;47(4):240.
146. Mäkelä L, Lammintausta K, Kalimo K. Contact sensitivity and atopic dermatitis: association with prognosis, a follow-up study in 801 atopic patients. *Contact Dermatitis*. 2007;56(2):76-80.

147. Silverberg JI, Hou A, Warshaw EM, DeKoven JG, Maibach HI, Belsito DV, Taylor JS, Zug KA, Sasseville D, Fransway AF, DeLeo VA, Pratt MD, Reeder MJ, Fowler JF Jr, Zirwas MJ, Marks JG Jr, Atwater AR. Prevalence and Trend of Allergen Sensitization in Adults and Children with Atopic Dermatitis Referred for Patch Testing, North American Contact Dermatitis Group Data, 2001-2016. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(7):2853-2866.e14.
148. Shaughnessy CN, Malajian D, Belsito DV. Cutaneous delayed-type hypersensitivity in patients with atopic dermatitis: reactivity to topical preservatives. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Jan;70(1):102-7.
149. Warshaw EM, Raju SI, Fowler JF Jr, Maibach HI, Belsito DV, Zug KA, Rietschel RL, Taylor JS, Mathias CG, Fransway AF, DeLeo VA, Marks JG Jr, Storrs FJ, Pratt MD, Sasseville D; North American Contact Dermatitis Group, 1994-2008. Positive patch test reactions in older individuals: retrospective analysis from the North American Contact Dermatitis Group, 1994-2008. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(2):229-40.
150. Young E, vanWeelden H, van Osch L. Age and sex distribution of the incidence of contact sensitivity to standard allergens. *Contact Dermatitis.* 1988;19:307–308.
151. Landis ET, Davis SA, Taheri A, Feldman SR. Top dermatologic diagnoses by age. *Dermatol Online J.* 2014;20:22368.
152. Walton S, Nayagam AT, Keczek K. Age and sex incidence of allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis.* 1986;15:136–139.
153. Prakash AV, Davis MDP. Contact dermatitis in older adults: A review of the literature. *Am J Clin Dermatol.* 2010;11:373–381.
154. Goh CL. Prevalence of contact allergy by sex, race, and age. *Contact Dermatitis* 1986;14:237-40.
155. Rietschel RL, Rosenthal LE. Standard patch test screening series used diagnostically in young and elderly patients. *Am J Contact Dermat.* 1990;1:53-5.
156. Nethercott JR, Holness DL, Adams RM, Belsito DV, DeLeo VA, Emmett EA, et al. Patch testing with a routine screening tray in North America, 1985 through 1989, III: age and response. *Am J Contact Dermat.* 1991;3:198-201.

157. Wantke F, Hemmer W, Jarisch R, Gotz M. Patch test reaction in children, adults and the elderly: a comparative study in patients with suspected allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1996;34:316-9.
158. Gupta G, Dawn G, Forsyth A. The trend of allergic contact dermatitis in the elderly population over a 15-year period. *Contact Dermatitis*. 1999;41:48-50-
159. Schäfer T, Böhler E, Ruhdorfer S, Weigl L, Wessner D, Filipiak B, Wichmann HE, Ring J. Epidemiology of contact allergy in adults. *Allergy*. 2001;56(12):1192-6.
160. Uter W, Geier J, Pfahlberg A, Effendy I. The spectrum of contact allergy in elderly patients with and without lower leg dermatitis. *Dermatology*. 2002;204:266-72.
161. Onder M, Oztas MO. Contact dermatitis in the elderly. *Contact Dermatitis*. 2003;48:232-3.
162. Wohrl S, Hemmer W, Focke M, Gotz M, Jarisch R. Patch testing in children, adults, and the elderly: influence of age and sex on sensitization patterns. *Pediatr Dermatol*. 2003;20:119-23.
163. Tosti A, Pazzaglia M, Silvani S, Delorenzi F. The spectrum of allergic contact dermatitis in the elderly. *Contact Dermatitis*. 2004;50:379-81.
164. Piaserico S., Larese F, Recchia GP, Corradin MT, Scardigli F, Gennaro F, Carriere C, Semenzato A, Brandolisio L, Peserico A, Fortina AB, North-East Italy Contact Dermatitis Group. Allergic contact sensitivity in elderly patients. *Aging Clin Exp Res*. 2004;16:221-225
165. Green C, Holden C, Gawkrödger D. Contact allergy to topical medicaments becomes more common with advancing age: an age stratified study. *Contact Dermatitis*. 2007;56:229-31.
166. Mahler V. Kontaktallergien bei Senioren. *Hautarzt*. 2015;66:665–673.
167. Woodruff CM, Kollhoff A, Butler DC, Botto N. Update on Contact Sensitization in the Older Adult Population. *Dermatitis*. 2022;33:122–128.
168. Prystowsky SD, Allen AM, Smith RW, Nonomura JH, Odom RB, Akers WA. Allergic contact hypersensitivity to nickel, neomycin, ethylenediamine, and benzocaine: Relationships between age, sex, history of exposure, and reactivity to standard patch tests and use tests in general population. *Arch. Dermatol*. 1979;115:959–962.
169. Uter W, Schnuch A. Fragrance allergy increases with age. *Br J Dermatol*. 2004;150:1218–1220, author reply 1220.

170. Buckley DA, Rycroft RJ, White IR, McFadden JP. The frequency of fragrance allergy in patch-tested patients increases with their age. *Br J Dermatol.* 2003;149(5):986-9.
171. Goh CL, Ling R. A retrospective epidemiology study of contact eczema among the elderly attending a tertiary dermatology referral centre in Singapore. *Singap Med J.* 1998;39:442–446.

9. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

9.1. Az értekezés témájához kapcsolódó saját közlemények

Nemzetközi, szakmailag lektorált folyóiratokban megjelent cikkek

- Németh D., Pónyai Gy. Contact allergy in the elderly: a study of 600 patients. Life. 2022;12(8):1228.
DOI: 10.3390/life12081228 (IF:3,2)
- Németh D., Temesvári E, Holló P, Pónyai Gy. Preservative contact hypersensitivity among adult atopic dermatitis patients. Life. 2022;12(5):715;
DOI: 10.3390/life12050715 (IF:3,2)

Hazai, szakmailag lektorált folyóiratokban megjelent cikkek

- Pónyai Gy, Németh D., Németh I, Kovács A, Gergely LH, Mészáros M, Temesvári E. 100 éves az epicutan tesztelés Magyarországon A 7. napos értékelés jelentősége: metodikai ajánlás megerősítése 15 éves adataink tükrében. (The 100-year history of the patch test in Hungary Importance of the 7th day assessment: confirmation of methodological recommendation in light of 15 years of data). Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle. 2023;99(1):31–38.
DOI: 10.7188/bvsz.2023.99.1.4
- Németh D. Kontakt allergia vizsgálata Magyarországon az elmúlt 100 évben. (Examination of contact allergy in Hungary in the past 100 years). Kaleidoscope Művelődés-, Tudomány- és Orvostörténeti Folyóirat. 2021;11(23):328-338.
DOI: 10.17107/KH.2021.23.328-339
- Németh D. Epicutan allergének változása az Országos Bőr- és Nemikórtani Intézet valamint a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Allergológiai Laboratóriumának környezeti standard rutinsorában. (Alteration among the patch test allergens in the environmental standard baseline series of the Allergology Laboratory of the National Dermatological and Venereological Institute and the Department of Dermatology, Venereology and Dermatooncology of Semmelweis University. Official Journal of the Hungarian Dermatological Society.). Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle. 2021;97(1):30-35.
DOI: 10.7188/bvsz.2021.97.1.4

- Németh D, Temesvári E, Sárdy M, Pónyai Gy. A 2019-es év kontakt „non-allergénje”: a parabén. (Contact „Non-Allergen” of the Year 2019: paraben). Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle. 2020;96(1):21-25.
DOI: 10.7188/bvsz.2020.96.1.3
- Németh D, Németh I, Temesvári E. A konzerválószer mint környezeti kontakt allergének szenzibilizáló hatásának vizsgálata 2007–2016. (Examination of the sensitizing effect of preservatives as environmental contact allergens 2007–2016). Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle. 2018;94(6):326-337.
DOI: 10.7188/bvsz.2018.94.6.3

Hazai, szakmailag lektorált, egyetemi tankönyvben megjelent könyvfejezetek

- Temesvári E, Németh D. 5. Ekzémás kórképek: Kozmetikumok kontakt szenzibilizáló hatása. In: Temesvári E, Pónyai Gy, editor. Gyakorlati allergológia. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2021. p. 103-12.
- Temesvári E, Németh D. 5. Ekzémás kórképek: Exogén ekzémák: Kontakt ekzéma (dermatitis). In: Temesvári E, Pónyai Gy, editor. Gyakorlati allergológia. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2021. p. 45-93.

9.2. Az értekezés témájához közvetlenül nem kapcsolódó saját közlemények

Hazai, szakmailag lektorált folyóiratokban megjelent cikkek

- Jagodich M, Németh D, Pónyai Gy. Új illat allergén a nemzetközi epicutan sorokban: Evernia furfuracea Ajánlás a magyar standard epicutan teszt sorba való beemelésre. (New fragrance allergen in the international patch test series: Evernia furfuracea. Recommendation for inclusion in the Hungarian standard patch test series.). Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle. 2022;98(4):212–217.
DOI: 10.7188/bvsz.2022.98.4.2
- Jagodich M, Németh D, Pónyai Gy. Alkil glükózid szenzibilizáció – a környezetbarát termékek veszélyei. Ajánlás a magyar környezeti standard sorba történő beemelésre. (Alkyl glucoside sensitization: hazards of environmentally friendly products. Recommendation for inclusion to the Hungarian environmental baseline series.). Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle. 2022;98(4):219–224.
DOI: 10.7188/bvsz.2022.98.4.3

- Mezei D, Németh D, Temesvári E, Pónyai Gy. Egy régi-új allergén – a propolisz szenzibilizáló hatásának vizsgálata 1992 és 2021 között. (A new-old allergen: propolis contact hypersensitivity 1992-2021.). Orvosi Hetilap. 2022;163(39):1559–1567.

DOI: 10.1556/650.2022.32594 (IF: 0,600)

- Nádudvari N, Németh D, Pónyai Gy, Sárdy M, Temesvári E. A nikkélérzékenység jelentősége az Európai Unió direktíváinak tükrében. (Nickel sensitization: impact of the European Union Nickel Directives). Orvosi Hetilap. 2021;162(16):629–637.

DOI: 10.1556/650.2021.32084 (IF: 0,707)

10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Sárdy Miklós Professzor Úrnak, a Semmelweis Egyetem Rácz Károly Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola Bőrgyógyászat és Venerológia című program vezetőjének, aki lehetővé tette és támogatta, hogy kutatásaimat PhD hallgatóként folytathassam a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikáján.

Köszönetemet szeretném kifejezni Prof. Dr. Holló Péter Professzor Úrnak, a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika igazgatójának, hogy PhD hallgatóként eltöltött éveim alatt lehetőséget, teret és időt biztosított kutatómunkám komplettálásához és dolgozatom elkészítéséhez.

Hálás köszönetet szeretnék mondani Prof. Emer. Temesvári Erzsébet Professzor Asszonynak, aki egyetemi hallgató koromban bevezetett az allergológia szerteágazó és izgalmas világába. Vezetésével TDK hallgatóként csatlakozhattam a több évtizedes szakmai múlttal rendelkező Allergológiai Laboratórium és Szakambulancián folyó példaértékű munkához. Segítségével alkalmam nyílt tudásom, látásmódom folyamatos bővítésére, valamint életem első közleményének publikálására és tudományos előadásom megtartására. TDK, valamint PhD éveim alatt mindvégig mellettem állt, szakmailag és emberileg is folyamatosan támogatott, tanított.

Szívből köszönöm Dr. Pónyai Györgyi Docensnőnek, PhD témavezetőmnek, az Allergológiai Laboratórium és Szakambulancia részlegvezetőjének a lehetőséget, hogy egyetemi éveim végeztével PhD hallgatóként folytathattam kutatómunkámat. Segítségével az allergológia tárgykörén belül számos új területtel ismerkedhettem meg, mélyíthettem el tudásom. Vezetésével bekapcsolódhattam a hazai és nemzetközi allergológiai szakmai fórumok munkájába, számos előadást tarthattam, rangos folyóiratokban publikálhattam, pályázatokon vehettem részt. Hálásan köszönöm folyamatos támogatását, rám fordított idejét, türelmét, fáradhatatlan munkáját, belém vetett bizalmát és hitét, melyek nélkül dolgozatom nem készülhetett volna el. Dinamizmusával, precizitásával, tudásával, szakma iránti elkötelezettségével méltó példaképként tekinthetek rá.

Külön hálával tartozom, hogy Prof. Emer. Temesvári Erzsébet Professzor Asszony és Dr. Pónyai Györgyi Docensnő jóvoltából részese lehettem a Gyakorlati allergológia egyetemi szak-, és tankönyv létrejöttének.

Ezúton szeretném megköszönni Németh Ilonának, az Allergológiai Laboratórium és Szakambulancia orvosdiagnosztikai laboratóriumi analitikusának, valamint Herceg Pálné pulmonológiai-allergológiai szakasszisztensnek a betegek EC tesztelésének szakszerű elvégzését. Köszönöm mindazt a szakmai, baráti támogatást és légkört, melyet TDK hallgató korom óta folyamatosan biztosítanak számomra.

Köszönöm a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika valamennyi munkatársának támogatását.

Hálásan köszönöm családom és barátaim támogatását, türelmét, megértését és kitartását.

Függelék 1. Tájékozott Beteg-beleegyező Nyilatkozat (SE-BOR-BA-20)

	MINŐSÉG ÉS KÖRNYEZETIRÁNYÍTÁSI ELJÁRÁS Betegdokumentáció vezetése
---	---

TÁJÉKOZOTT BETEG-BELEEGYEZŐ NYILATKOZAT

Tervezett beavatkozás megnevezése: **Epicutan (rátevési) bőrtesztek**

Beteg neve: _____

Beteg TAJ száma: _____

Törvényes képviselő/Hozzá tartozó neve: _____

Telefonszáma: _____

Lakcíme: _____

Egészségi állapot, ennek orvosi megítélése: tesztelhető, az epicutan próbák kivitelezési feltételeinek a beteg megfelel.

A javasolt vizsgálatok elvégzésének, illetve elmaradásának lehetséges előnyei és kockázatai (mellékhatások, szövődmények):

A vizsgálat előnye: A bőrtüneteket kiváltó esetleges allergiás eredet tisztázása, a bőrtünetek későbbi kiújulásának elkerülése miatt.

A vizsgálat elmaradásának hátránya: az esetleges allergiás háttér nem tisztázható, a beteg a provokáló anyagokat nem ismeri meg, a bőrtünetek későbbi kiújulása, ill. fokozódása várható.

a vizsgálat szövődményei:

- igen erős bőrreakciók esetén az alap bőrbetegség fellángolhat (nem szükségszerű)
- a pozitív epicutan teszt helyén a bőr világosabb, vagy sötétebb elszíneződése
- a beteg érzékenyebb válhat valamely tesztanyagra, mely reakció a tesztelést követő 10-14 napon jelentkezhet.

Vizsgálat kimenetele, sikerességének valószínűsége: kb. 90-95%

A vizsgálat helyettesítésére, kiváltására egyéb vizsgálati módszerrel nincs lehetőség.

Az 1% alatti szövődmény előfordulásáról információt

KÉREK

NEM KÉREK (megfelelő aláhúzendő),

.....

A vizsgálatok, beavatkozások elvégzésének tervezett időpontja:

(A beteg tudomásul veszi, hogy ettől eltérés lehetséges, amelyről értesítést kap.)

A vizsgálat időtartama: 8 nap – a beteg folyamatos napi megjelenése szükséges rendelési időben (délelőtt), kivétel szombat és vasárnap. A tesztelendő területet a tesztelést megelőzően már 3 napja nem érheti krém vagy kenőcs.



MINŐSÉG ÉS KÖRNYEZETIRÁNYÍTÁSI ELJÁRÁS

Betegdokumentáció vezetése

A vizsgálatok menete:

A vizsgálandó tesztanyagokat a bőrtünettől mentes hátbőrre hypoallergén tartalmú, ún. atraumatikus tapasztokkal helyezük fel és 48 órát ugyanazon területen fennmaradnak. [Ha a beteg hátbőre szőrös, akkor a törzs szőrmentes oldalán kell elvégezni a vizsgálatot. Amennyiben ez sem megoldható, akkor a hátbőrt le kell borotválni, mosakodókrém és egyszer használatos borotva segítségével. Esetleges bőrpírok kialakulása miatt a tesztelés ezen reakciók megszűnése után kb. 1-2 órás megfigyelést követően folytatható, vagy csak másnap végezhető el.]

A teszt értékelése: az anyag felvitelét követő 20., 40., és 60. percben, 48., 72., 96., (120.) órában és 7. nap. (Szükség esetén 24. ill. 120. órában is.) Ha a teszt felhelyezését követően a 20-60. percben allergiás reakció jelenik meg valamely tesztanyag helyén, akkor a reakcióért felelős antigént eltávolítják, extrém erős reakciók esetén további 1-2 órás megfigyelése szükséges.

Ha a felhelyezést követő 60. percben allergiás reakció nincs, a tesztanyagok további megerősítése után a beteg eltávozhat a rendelőből, a tesztanyagok 48 órát (2 napot) rögzítőtapaszok alatt fennmaradnak, majd eltávolításuk után a teszterületen a felhelyezett tesztanyagok helyét azok jelölésére alkalmas tollal jelöljük. E jelölést a következő napokban megismételjük.

A tesztelés ideje alatt a tesztek helyét nem érheti víz, az erős fizikai munkát (pl. nagytakarítás, sportolás) mellőzni kell, fokozott izzadás miatt a felhelyezett tesztek meglazulnak, elmozdulnak és így a vizsgálat értékelhetetlenné válik.

A vizsgálatok alatt a tesztanyagok nyomot hagyhatnak ruházatán, így kérjük, hogy viseltesebb és/vagy sötétebb felső ruházatban jöjjön vizsgálatokra. A vizsgálat alatt csak a kezelő orvossal ismertetett gyógyszereit szedje (természetgyógyászati készítményeket is beleértve), ill. új gyógyszer alkalmazását a vizsgálóval közölnie kell.

Ellátás várható térítési díja: biztosított beteg számára ingyenes (OEP fizeti)

A beteg/törvényes képviselő lényeges kérdései és arra adott válaszok lényege:

.....

A javasolt beavatkozás kockázatairól, lehetséges gyakori szövődményeiről és várható következményeiről szóban/írásban feltett kérdéseimre személyre szabottan megfelelő választ kaptam és kellő idő állt rendelkezésemre, hogy szabadon és kényszermentesen dönthessek.

Hozzájárulok a tesztelés közben szükségessé váló, a tervezetthez képest eltérő beavatkozás elvégzéséhez, ha a kezelőorvos úgy ítéli meg és/vagy azt sürgős szükség fennállása (pl. bőrtünetek esetleges szóródása, egyéb egészségügyi panaszok, stb.) indokolja.

Tudomásul veszem, hogy szakszerű tesztelés esetén is előfordulhatnak előre nem látott szövődmények, melyek a várható eredményt kedvezőtlenül befolyásolják.



MINŐSÉG ÉS KÖRNYEZETIRÁNYÍTÁSI ELJÁRÁS

Betegdokumentáció vezetése

Tudomásul veszem, hogy a kezelő orvos által felajánlott allergológiai vizsgálatot elutasíthatom, ez esetben az elutasítás tényéről írásbeli nyilatkozatot teszek.

Az allergológiai vizsgálatok sorát (8 napos folyamatot) a kezelőorvosommal történt megbeszélést követően ☐ bármikor felfüggeszthetem, ebben az esetben az elvégzett tesztek eredménytelenek, ismétlés csak 6 hónap múlva lehetséges.

Törvényes képviselő kérésére cselekvőképtelen és korlátozottan cselekvőképessé beteg esetén az olyan ellátás, amelynek elmaradása esetén a beteg egészségi állapotában várhatóan súlyos vagy maradandó károsodás következne be nem utasítható vissza.

Beleegyezem

Nem egyezem bele (megfelelő alá húzandó),

hogy a tervezett vizsgálatot rajtam elvégezzék.

A bőrtesztek pozitívítása esetén a pontos immunreakciók követésére a bőrreakció területéről szövettani vizsgálat céljából kimetszés történhet.

Beleegyezem

Nem egyezem bele (megfelelő alá húzandó),

hogy a vizsgálattal, beavatkozással összefüggésben diagnosztikai céllal eltávolított, vizsgálatból visszamaradt sejttalkotórészt, szövetet a vizsgálat után a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika megőrizze és feldolgozhassa orvostudományi tudományos kutatásban.

Hozzájárulok személyes adataim, egészségügyi adataim kezeléséhez az ellátásomban résztvevő kezelőorvosom és más betegellátó eredményes gyógykezelési tevékenységének elősegítésére. Kezelőorvosom tájékoztatott arról, hogy a Semmelweis Egyetemen integrált informatikai egészségügyi adatkezelő rendszer működik, saját egyéni gyógykezelésem érdekében milyen információ-megosztásra lehet szükség.

Kelt: Budapest, 20....

.....
Beteg olvasható aláírása

.....
Kezelőorvos neve, aláírása, pecsétje

.....
Törvényes képviselő/beteget képviselő
családtag olvasható aláírása

Személyi igazolvány száma: _____
Lakcíme: _____

Függelék 2. Tájékozott Beteg-beleegyező Nyilatkozat: Fényképes Dokumentáció (SE-BOR-BA-21)

	MINŐSÉG- ÉS KÖRNYEZETIRÁNYÍTÁSI ELJÁRÁS Betegdokumentáció vezetése
---	--

TÁJÉKOZOTT BETEG-BELEEGYZŐ NYILATKOZAT FÉNYKÉPES DOKUMENTÁCIÓ

A beteg neve:..... Diagnózis:.....
Születési ideje:..... TAJ száma:.....

Beleegyezem / Nem egyezem bele (a megfelelő rész aláhúzendő), hogy bőr- és nyálkahártya-tüneteimről fényképes dokumentáció készüljön, mely elsősorban a megfelelő diagnózis felállításának elősegítésére, illetve bőrbetegségem lefolyásának követésére szolgál.

Hozzájárulok / Nem járulok hozzá (a megfelelő rész x-szel jelölendő) a fényképanyag orvosi továbbképzés céljából való felhasználásához, szakmai körökben való publikálásához:

IGEN NEM

- | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--|
| ☐ | ☐ | ☐ | kongresszusok, továbbképző tanfolyamok előadásai |
| ☐ | ☐ | ☐ | szakmai cikkek, könyvek, tankönyvek, szemléltető anyag |
| ☐ | ☐ | ☐ | mesterséges intelligencia (bőrelváltozás felismerő software) tanítás |
| ☐ | ☐ | ☐ | az arc publikációja kitalakrással |
| ☐ | ☐ | ☐ | az arc akár kitalakrás nélküli publikációja |

A fényképes dokumentáció publikálása esetén a lehető legnagyobb körültekintéssel törekszünk az anonimitás, a felismerhetetlenség biztosítására.

Fent nevezett a fentieket megértettem, tudomásul vettem, és aláírással igazolom, hogy a fényképes dokumentáció céljait illetően kellő mértékű felvilágosítást kaptam, a felmerülő kérdéseimre kellő részletességgel és körültekintéssel válaszoltak.

Tudomásom van arról, hogy a fényképfelvételbe való beleegyező nyilatkozatot a beleegyezőst követően bármikor visszavonhatom. Erről személyesen, írásban van lehetőségem nyilatkozni.

Megjegyzés:

Beteg aláírása	Kezelőorvos neve, aláírása, pecsétje
----------------	--------------------------------------

Törvényes képviselő/Hozzá tartozó neve*:

Törvényes képviselő/ Hozzá tartozó aláírása*	Dátum
--	-------

Személyi igazolvány száma*:

Lakcime*:



MINŐSÉG- ÉS KÖRNYEZETIRÁNYÍTÁSI ELJÁRÁS
Betegdokumentáció vezetése

