

SzTE Klinikai Gyógyszerészeti Intézet
(*intézetvezető: Soós Gyöngyvér dr. egyetemi tanár*)¹,
Semmelweis Egyetem Bőr- Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika
(*igazgató: Kárpáti Sarolta dr., egyetemi tanár*)

Lokális corticosteroid terápia biztonsága* Safety of topical corticosteroid therapy

SOÓS GYÖNGYVÉR DR.¹, TEMESVÁRI ERZSÉBET DR.²

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők összefoglalják a helyi corticosteroid terápia nem kívánt hatásaira vonatkozó újabb tényeket; kitérnek az előre jelezhető, dózis függő szisztémás (mellékvesekéreg szuppresszió), és helyi hatásokra (epidermis elvékonyodás) vonatkozó újabb adatokra, valamint a váratlan, contact dermatitis képében jelentkező allergiás mellékhatással kapcsolatos vizsgálati eredményekre. A hazai forgalomban lévő készítményekre vonatkozó jellemzők ismerete a jó klinikai gyakorlat, a betegellátás biztonságának záloga.

Kulcsszavak:
helyi corticosteroid mellékhatás - epidermalis atrophia - keresztérzékenység

SUMMARY

The adverse effects of topical corticosteroid treatment are discussed in this paper. The newer data of the dosis dependent systemic (adrenal suppression) and the local (atrophogenic) effects as well as the bizarre type side effect, the feature of the allergic contact dermatitis are summarised by authors. The comprehensive information about the marketed preparations is the key of the good clinical practice and of the patient's care safety.

Key words:
topical corticosteroid adverse effects - epidermal thinning - crossreactivity

Általános gyógyszerbiztonsági megfontolások

Jóllehet napjainkban a 2500 éves hippocratesi *nil nocere* elv szó szerint már nem értelmezhető, etikai tartalmát tekintve azonban mit sem változott. A betegbiztonság kérdése a kr.u. harmadik évezred kezdetén az egészségügyi ellátás minőségének meghatározó indikátora, a WHO kezdeményezése (Launch of WHO Collaborating Centre on Patients Safety Solutions 2005. augusztus 23.) nyomán az utóbbi években Európai Unió is jelentős lépéseket tett e téren:

- 2005. Luxenbourgi Declaration,
- 2006. CEO Recommendation,
- 2008. Eu Network for Patient Safety – EuNetPaS – létrehozása.

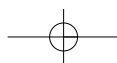
Hazai vonatkozásban látványos programok ugyan nem zajlanak, de szakmai körökben, egyre több szó esik róla, különösen gyógyszerbiztonsági vonatkozásairól, amely a betegbiztonság kérdéskörének egy rendkívül meghatározó része. A gyógyszerhamisítással és az indikáción túli gyógyszeralkalmazással több konferencia is foglalkozott a közelmúltban, a „spontán” mellékhatás bejelentések száma azonban a gyógyszerfelhasználás nagyságához viszonyítva még mindig aránytalanul kevés.

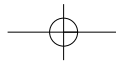
* Szponzorált közlemény

Márpedig a szisztémásan vagy helyileg alkalmazott gyógyszerek a pozitív, kívánatos hatások mellett nem várt kellemetlen reakciókat is előidézhetnek. Ezek részben a farmakológiai hatásokból következő, előre jelezhető tünetek – „A” típusú mellékhatások –, kisebb arányban váratlan, a farmakológiai tulajdonságoktól független reakciók – „B” típusú mellékhatások (adverse drug reactions ADR).

A lokális gyógyszerek a bőr vagy nyálkahártya kezelésére szánt készítmények, amelyektől azt várjuk, hogy hatásukat elsősorban közvetlenül a felvitel helyén, vagy annak közvetlen környezetében fejtsék ki anélkül, hogy a szervezet egyéb részeinek működését jelentősen befolyásolnák. Azaz elvárjuk, hogy az alkalmazott hatóanyagok lépjenek kölcsönhatásba a patológias folyamatokért felelős sejtekben elhelyezkedő receptorokkal, ott nagy koncentrációt érjenek el, de a keringésbe farmakológiailag aktív anyagok csak minimális arányban kerüljenek (9), a vehiculumként alkalmazott anyag/anyagok pedig lehetőleg egyáltalán ne jussanak a szisztémás keringésbe.

A helyi készítmények váratlan nem kívánatos hatásainak legjellemzőbbje az allergiás kontakt dermatitis. E jelenség előfordulási gyakoriságának becslére vállalkozott egy erlangeni munkacsoport (dePádua és munkatársai): 1995-2004 évekre vonatkozóan vizsgálták a kontakt dermatitis prevalenciáját a németországi populációra vonat-





kozóan a standard epicutan teszt sorban szereplő anyagokkal szemben: a gyakoriság a 1-29/100 000 között változott. A neomycin mutatta a legmagasabb incidenciát, 1/100 000 volt a hydrocortison-17-butirattal szembeni érzékenység. (20)

Lokális corticosteroidok nem kívánt hatásai

A corticosteroidokat (cs) a múlt század 50-es éveitől alkalmazzuk, mint a leghatékonyabb helyi gyulladáscsökkentőket a legkülönbözőbb eredetű bőrgyulladások kezelésére. A természetes hydrocortison mellett számos, annál klinikailag hatásosabb analóg hatóanyagot és készítményt állítottak elő és vezettek be a mindennapi gyógyító munkába. A molekula fejlesztések kora a múlt század 80-as éveiben megállt, újabb hatóanyagok azóta nem tűntek fel, a már ismertek újabb gyógyszerformái, illetőleg kombinációs készítmények jelentenek újdonságot a helyi cs terápiában.

A forgalomban lévő készítményeket az USA-ban hét, az európai gyakorlatban négy klinikai hatáserősségi kategóriába sorolják. E csoportosításnak a megfelelő készítmény választásban, a betegségek kezelésére vonatkozó irányelvek összeállításánál van jelentősége: a kezelendő körkép súlyossága, reakció készsége alapján ajánlottak a különböző hatékonyságú csoport készítményei („célzott terápia”).

A cs klinikai alkalmazására vonatkozóan több ezer közleményt publikáltak – 9420 szerepel a MEDLINE-ban –, magyarul az utolsó összefoglaló munka ez 2009. júniusban jelent meg az Orvostovábbképző Szemlében, Kemény professzor kommentárjával (1).

Jelen dolgozat, amint arra a cím is utal a nem kívánt hatásokra vonatkozó újabb tényeket kívánja összefoglalni, annak érdekében, hogy ezeket megismerve a betegek kezelésénél azok elkerülhetők legyenek.

Mint minden igazán hatásos gyógyszernek, úgy a helyileg alkalmazott cs készítményeknek is elvben és a gyakorlatban is a terápiás végeredményt befolyásoló számos nem kívánt hatása lehetséges.

A „kiszámíthatók, előre jelezhető” az alapvető endocrinológiai-farmakológiai aktivitásból következnek; jelentkezhetnek szisztémásan, vagy az alkalmazás helyén.

A „váratlan”, B kategóriába sorolhatók a hyperszenzibilitási, allergiás reakciók, amelyek nagyobb összefoglaló vizsgálatok alapján a rendszeres használók 0,5-5%-nál alakulhatnak ki (2), de egyes szerzők ennél lényegesebb nagyobb prevalenciát találtak (16).

„A” típusú Szisztémás mellékhatás; mellékvesekéreg szuppresszió

Alapvetően, mint fentebb említettük, szeretnénk a jelenléte teljesen elkerülni, ezért a készítmények fejlesztése folyamán, célzott biztonságossági vizsgálattal ellenőrzik a mellékvesekéregre gyakorolt esetleges hatást. A vizsgálandó készítmények alkalmazása során a vizsgált szemé-

lyeknél általában ACTH terhelési tesztet végeznek és az endogén cortisol szintet határozzák meg (3, 5).

Az utóbbi években a psoriasis kezelésére fejlesztett clobetasol propionat hab napi 7 g-nyi alkalmazása mellett felnőtteknél és gyermekeknél egyaránt kimutatható volt reverzibilis mellékvese érintettség (3, 5). Különböző vehiculumból a penetráció mértéke jelentősen különbözik (8)

Ugyanezek készítmények terápiás megfigyeléses vizsgálatánál mellékvese kéreg szuppresszióra illetőleg bőratrofiára utaló tünet azonban nem fordult elő (4, 5).

Budesonid buccalis (3x3 mg/die) alkalmazásánál az endogén cortisol szint csökkenését figyelték meg, jóllehet azt is igazolták, hogy az alkalmazott adagnak csupán 2%-a kerül be a szisztémás keringésbe a nyálkahártyán végbemenő jelentős CYP3A4 metabolizáció következtében (10).

Fontos adat az is, hogy intranasalis alkalmazott cs minimális hatást gyakorol a hypophysis-mellékvese tengelyre. A momethason furoat orrspray-ről gyermekeknél és felnőtteknél több, mint 20 vizsgálattal igazolták azt, hogy nem befolyásolja az endogén cortisol szintet (11), ugyancsak problémamentes volt ebből a szempontból (is) a fluticason furoat orrspray használata serdülőknél és felnőtteknél (12), illetőleg a kenőcs atópiás gyermekeknél (13).

„A” típusú lokális mellékhatás; atrófia

A helyileg jellemző katabolikus hatás az epidermis, később a dermis elvékonyodásaként jelentkezhet / jelentkeznek. Az elvékonyodás klinikai jele a teleangiectasia megjelenése. Az atrofogén tulajdonság hatóanyagokként, készítményekként különbözik, a forgalomba hozatal előtti biztonságossági vizsgálatok kiterjednek ennek meghatározására is.

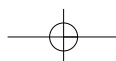
Az általános technikai fejlődés ezen típusú vizsgálatoknál is jelentős előrelépést hozott: ma már tudott, hogy az epidermis szélesség – változásának nem eléggé érzékeny módszere az ultrahangos – sonografia – vizsgálat. Ez főleg a dermis változását mutatja, míg az epidermis non-invasív vizsgálatára az optikai koherencia tomográfia (OCT) az előnyös vizsgálati módszer. A felszíni morfológia objektív meghatározása profilometria módszerével lehetséges (7).

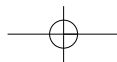
Ezen methodikákat alkalmazva egyértelműen megállapítható volt, hogy az „erős” csoportba sorolható hatóanyagok komerciális hordozójukban nem okkluzív kezelésként 4-6 hétig alkalmazva határozott epidermis vékonyodást idéznek elő. A felszínen és a dermisben kóros jel nem volt igazolható. Az epidermis vékonyító tulajdonság a hatóanyagok farmakológiai aktivitásával egyenesen arányos (6, 7).

A momethason furoat alavető klinikai tulajdonságai az atrofizáló tulajdonság tekintetében is kedvezőnek mutatkoztak (14, 15).

„B” típusú ADR: Hyperszenzibilitás

A cs indukálta kontakt szenzibilizáció, más terápiás kontakt allergénekhez hasonlóan elsősorban krónikus bőr-





betegeknél fordul elő (2, 16), amelyben a barrier funkció károsodásnak jelentős szerepe lehet, hiszen az allergén és az antigén prezentáló sejtek találkozásának a lehetősége ezáltal fokozódik.

A cs kontakt szenzibilizációra vonatkozó kazuistikákat a XX. század utolsó két évtizedében már epidemiológiai vizsgálatokkal egészítették ki (16, 19, 20, 21, 22), így az általunk végzett tanulmány (23) során is igazolható volt jelentősége, még a gyulladásgátló, antiallergiás tulajdonság ellenére is.

Felismerése nem egyszerű, hiszen a yatrogen bőrgyulladás hasonló morfológiai képet mutat a terápiát igénylő bőrfolyamathoz. A szenzibilizáció tényére a kezelt, egyébként lokális cs terápiára általában javuló bőrtünetek terápia rezisztenciája hívhatja fel a figyelmet. Ilyen helyzetben az alkalmazott szer másik cs-re való váltása szükséges, majd a tünetmentesség után tanácsolható epicitan próbával igazolni a cs allergia gyanúját.

Tesztelés is számos különleges problémát vet fel az ideális teszt hatóanyagok, vehiculum és az értékelési mód vonatkozásában egyaránt (17, 18, 22, 23). Indikátor vegyületként a leggyakoribban allergizáló hatóanyagok (budesonid, tixocortol, hydrocortison butyrat) jönnek számításba, de célszerű ezek mellett az adott személynél a problémát kiváltó készítmény komponenseivel epicitan próbát végezni. Vehiculumként ma ebben az esetben is a vaselin ajánlott, az értékelési idő nyújtott: 96-120 óra, és még célszerű a 7. napon való ellenőrzés is.

A cs szenzibilizáció **szerkezet-hatás összefüggését** vizsgálva *Coopman S. és mtsai.* 1989-ben publikált közleményükben a terápiában alkalmazott hatóanyagokat A, B, C, D csoportba sorolták (24), majd *Shener és mtsai.* a D csoportot két alcsoportra bontották (27) (1. ábra és táblázat).

Az **A csoport**, a hydrocortison típusú corticosteroidokat tartalmazza, helyettesítők nélkül a steroid váz D gyűrűjén és a C20 és 21-es pozíciókban. Az A csoport tartalmaz C17 és C21-es acetát észtereket és a C21 thioester, a tixocortol pivalat is ide sorolható.

A **B csoport**, acetonid steroidok közé tartoznak azok a hatóanyagok, amelyek a C16, vagy C17-en cis-ketal, vagy -diol addíciókkal rendelkeznek.

A **C csoport**, a betametason típus, amely a D gyűrű C16 pozícióban metil substituált.

A **D csoport**, corticosteroidjai hosszúláncú észtert tartalmaznak a C17-en vagy a C21-en. E csoport tagjai tartalmazhatnak metil substitúciót a D gyűrűn (C16-on).

A D 1-es és 2-es alcsoportjai elkülönítése a C16-on lévő metil

substitúció jelenléte vagy hiánya, illetőleg a B gyűrű halogenizációja alapján történt.

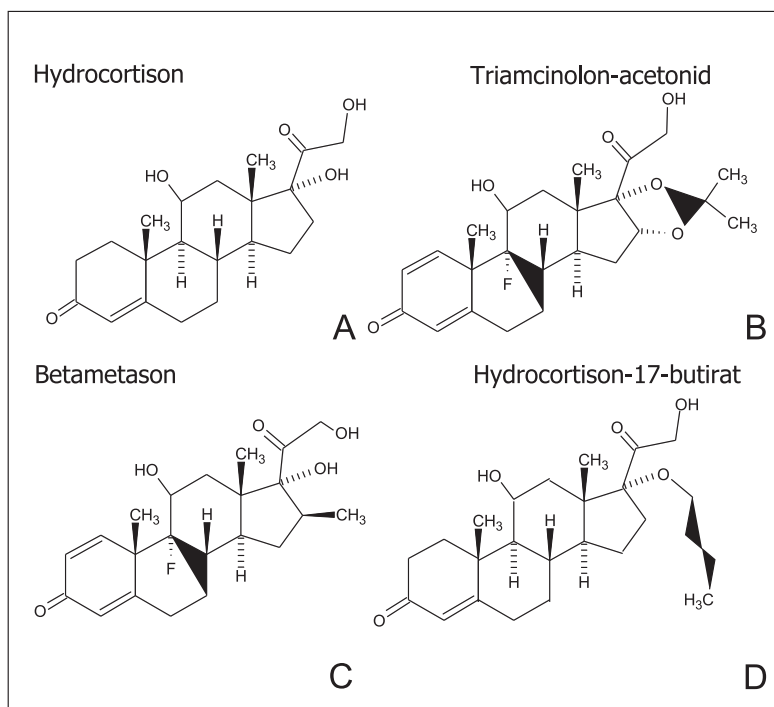
A D1 csoport tagjai metil csoportot tartalmaznak a C16-os helyzetben és halogén helyettesítést a B gyűrűn. E csoportba tartoznak: betametason valerat és dipropionat, clobetason butirat, mometason furoat és a fluticason propionat (furoat). E csoportba tartozók az eddigi vizsálatok szerint alacsony allergén potenciálúak és kevésbé hajlamosak keresztreaktivásra.

A D2 csoport steroidjai instabil észterek, amelyek nem tartalmaznak metil helyettesítést C16-on és nincs halogén substitúció a B gyűrűn. A csoportba tartozó hatóanyagok kifejezetten lipofilek és gyorsan metabolizálódnak a bőrben. Jellemző keresztreaktivitást mutatnak a csoporton belül, valamint az A és a B csoportba sorolt hatóanyagokkal (pl. budesonid) is (24, 25, 26, 27).

E csoportba sorolható: hydrocortison-17-butirat, methylprednisolon aceponat (27).

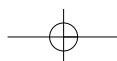
A budesonid keresztreaktivitása saját csoportjában (B) levő steroidokkal és a D2 csoport steroid észtereivel egyaránt ismert. Ennek oka Lepoittevin szerint az lehet, hogy a budesonid hatóanyag a molekula két stereo izomerjének 1:1 arányú keveréke. Az „R” izomer a B csoport steroidjaira jellemző szimmetriát mutatja, míg az „S” izomer a D csoporthoz hasonlóan asszimmetrikus (25, 28).

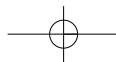
Az allergizáló aktivitás, a keresztreakciók kiváltásának készsége jobban érthető válik cs metabolizmus megismerése révén. Mai ismeretek szerint ugyanis nagyon valószínű, hogy nem maguk a hatóanyagok, hanem azok metabolitjai



1. ábra

Coopman S. A., Degreef H., Dooms-Goossens A.:
lokális steroidok allergizáló aktivitás szerinti osztályozása





Hatóanyag	Készítmény	Allergizáló osztály	Lehetséges keresztérzékenyég
Prednisolon	Linola-H- Fett hydrofob krém Prednisolon 0,5% kenőcs Alpicort, Alpicoroldat	A	D2
Hydrocortison -17-butyrat	Locoid 0,1% krém, kenőcs, oldat Crelo 0,1% emulsió Locoid 0,1% lipobase Laticort krém, kenőcs, oldat	D 2	A Budsonid "S" isomer
Hydrocortison	Pimafucort krém, kenőcs Tetran-Hydrocortison kenőcs Oxycort spray Flucidin H kenőcs	A	D2
Triamcinolon acetamid	Ftorocort krém Alkcema krém	B	
Bethametason valerat	Betesil tapasz Fucicort krém	D1	
Betametason dipropionat	Diprosalic kenőcs, oldat Daivobet kenőcs	D1	
Fluocinolon acetamid	Flucinar gél, kenőcs, Flucinar N kenőcs	B	
Momenthason furoat	Elocort krém, kenőcs, oldat Elosalic kenőcs	D1	
Flumethason pivalat	Lorinden A, C kenőcs	D1	
Fluticason pivalat Methylprednisolon aceponat	Cutivat krém, kenőcs Advantan krém, kenőcs, oldat	D1 D2	A Budsonid "S" isomer
Dexamethason foszfat	Dexapocort spray	C	
Clobetasol dipropionat	Dermaovate krém, kenőcs, oldat Closanasol krém, kenőcs	D1	

1. táblázat

Magyarországi forgalomban lévő bőrgyógyászati indikációjú cs tartalmú készítmények

az allergének. A cs metabolizmus különböző útjai ismertek. A C17 észterek, pl. C21-re konvertálódhatnak (29). Jellemző metabolikus „termékek a steroid-glioxálok, amelyek a C17 oldalláncon képződhetnek (30). A steroid glioxálok kovalens módon kötődhetnek az arginin guanin-csoportjához, de más aminosavakhoz is (a prolin és a hydroxi-prolin kivételével), az argininhez való kötődés irreverzibilis (31). A magasabb arginin kötő képességgel rendelkező corticosteroidok szenzibilizációs képessége is erősebb (magas allergén potenciálú hatóanyagok). Magas allergén potenciálú hatóanyag pl. budsonid, tixocortol pivalat, prednicarbat, methylprednisolon aceponat (33). Ellenkezőleg, az alacsony arginin kötődésű, alacsony potenciálú pl. hydrocortison acetat, betamethason dipropionat és a momethason furoat.

A Magyarországon csak néhány éve használt methylprednisolon aceponat, mint labilis, lipidoldékony észter a D2 csoportban foglal helyet (1. táblázatból) és jelentek már meg kazuisztikák contact dermatitist okozó hatásáról (32, 33, 37).

Következtetés

A lokális cs helye, jelentősége megkérdőjelezhetetlen a bőrgyulladások terápiájában. Bölcsen választott hatóanyagot és készítményt helyesen alkalmazva az előny kockázat mérleg mindenképpen az előny oldalára billen.

A kísérletileg igazolható, „A” típusú mellékhatások irreverzibilissé válásának, a klinikailag észlelhető károsodások elkerülése érdekében a lehető legrövidebb ideig kell a célzottan választott készítményt rendelni, vagy amennyiben elkerülhetetlen intermittáló terápiával biztosítani a hosszú távú recidiva mentességet.

A biztonságosság hangsúlyozása fontos szempont, mert a betegek egy részénél fennálló „steroid fóbia” terápiás sikertelenséget okoz. A beteg, vagy többször a szülő ellenérzésének felismerése és feloldása, és ezzel az együttműködő készség elnyerése ugyancsak a lokális cs terápia mai stratégiájához kell tartozzon (34, 35).

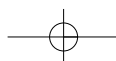
A hyperszenzibilizáló hatás napjainkban már egyértelműen igazolt tény. A jelenség felismerése, igazolása illetőleg különösen polyszenzibilizált egyéneknél a kisebb allergizáló potenciálú, a biztonságosabb, D1 cs

készítmények alkalmazásával ez az előre nem kiszámítható ADR is jelentősen mérsékelhető (36).

„Amennyiben dokumentált módon ismert a beteg allergiás érzékenysége és mégis alkalmazzák nála a gyógyszer, úgy az már hibának, megelőzhető káros eseménynek tekinthető” (www.betegbiztonsag.hu)

IRODALOM

1. Ferenc J. D., Last A. R.: Helyi kortikosteroid kezelés Orvostovábbképző Szemle (2009) XVI.(6), 73-81.
2. Baeck M., Marot L., Nicolas J. F. et al: Allergic hypersensitivity to topical and systemic corticosteroids: a review Allergy (2009) 64, 978-994.
3. Melian E. B., Spencer C. M., Jarvis B.: Clobetasol propionate foam, 0.05%. Am J Clin Dermatol (2001) 2(2), 89-92.
4. Kimball A. B., Gold M. H., Zib B. et al: Clobetasol propionate emulsion formulation foam 0.05%: review of phase II open-label and phase III randomized controlled trials in steroid-responsive dermatoses in adults and adolescents. Am Acad Dermatol (2008) 59(3), 448-54.



5. Jarrat M. T., Clarc S. D., Savin R. C., et al: Evaluation of the efficacy and safety of clobetasol propionate spray in the treatment of plaque-type psoriasis. *Cutis* (2006) 78(5), 348-54.
6. Korting H. C., Unholzer A., Schafer-Korting M. et al: Different skin thinning potential of equipotent medium-strength glucocorticoids. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* (2002) 15(2), 85-91.
7. Cossmann M., Welzer J.: Evaluation of the atrophogenic potential of different glucocorticoids using optical coherence tomography, 20-MHz ultrasound and profilometry; a double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* (2006) 155(4), 700-6.
8. Franz T. J., Lehmann P. A., Feldman S. R., Spellman M. C.: Bioavailability of clobetasol propionate in different vehicles. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* (2003) 16(4), 212-6.
9. McClain R. W., Yentzel B. A., Feldman S. R.: Comparison of skin concentrations following topical versus oral corticosteroid treatment: reconsidering the treatment of common inflammatory dermatoses. *J. Drugs Dermatol* (2009) 8(12), 1076-9.
10. Dilger K., Halter J., Bertz H. et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide after buccal administration in healthy subjects and patients with oral chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* (2009) 15(3), 336-43.
11. Boner A. L.: Effects of intranasal corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children. *J Allergy Clin Immunol* (2001) 108(1 Suppl), S32-9.
12. Patel D., Ratner P., Clements D. et al: Lack of effect on adult and adolescent hypothalamic-pituitary-adrenal axis function with use of fluticasone furoate nasal spray. *Ann Allergy Asthma Immunol* (2008) 100(5), 490-6.
13. Glazenburg E. J., Wolkerstorfer A., Gerretsen A. L. et al: Efficacy and safety of fluticasone propionate 0.005% ointment in the long-term maintenance treatment of children with atopic dermatitis: differences between boys and girls? *Pediatr Allergy Immunol* (2009) 20(1), 59-66.
14. Prakash A., Benfield P.: Topical mometasone. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of dermatological disorders. *Drugs* (1998) 55(1), 145-63.
15. Cattaneo A., DeMagnis A., Botti E. et al: Topical mometasone furoate for vulvar lichen sclerosus. *J Reprod Med.* (2003) 48(6), 444-8.
16. Corazza M., Mantovani L., Maranini C. et al: Contact sensitization to corticosteroids: increased risk in long term dermatoses. *Eu J Dermatol* (2000) 10(7), 533-35.
17. Kalavala M., Statham B. N., Green M. C. et al: Tixocortol pivalate: what is the right concentration? *Contact Dermatitis* (2007) 57(1), 44-6.
18. Isaksson M., Bruze M., Björkner B. et al: The benefit of patch testing with a corticosteroid at a low concentration. *Am J Contact Dermat.* (1999) 10(1), 31-3.
19. Isaksson M., Andersen K. E., Brandao F. M. et al: Patch testing with corticosteroid mixes in Europe. A multicentre study of the EECDRG. *Contact Dermatitis* (2000) 42(1), 27-35.
20. dePádua C. M., Uter W., Schnuch A.: Contact allergy to topical drugs: prevalence in a clinical setting and estimation of frequency at the population level. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* (2007) 16(4), 377-84.
21. Uter W., dePádua C. M., Pfahlberg A. et al: Contact allergy to topical corticosteroids—results from the IVDK and epidemiological risk assessment. *J.Dtsch. Dermatol Ges* (2009) 1, 34-41.
22. Matura M., Gossens A.: Contact allergy to corticosteroids. *Allergy* (2000) 55, 698-704.
23. Soós Gy. et al: Corticosteroid Kontakt szenibilizáció magyarországi multicentrikus vizsgálata. *Bőrgyógy. Vener Szemle* (2004) 80 (4), 203-208.
24. Coopman S., Degreef H., Gossens A.: Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical steroids. *Br.J. Dermatol* (1989) 21, 27-34.
25. Lepoittevin J. P., Dreighe J., Gossens A.: Studies in patients with corticosteroid contact allergy: understanding crossreactivity among different corticosteroids. *Arch. Dermatol* (1995) 131, 31-37.
26. Isaksson M.: Corticosteroid cross-reactivity. *Contact Dermatitis* (2003) 49, 53-55.
27. Schener E., Warshaw E.: Update and review of epidemiology. Clinical characteristics and structural cross reactivity. *Am.J. Cont. Dermat* (2003) 144, 179-187.
28. Ferguson A. D., Emerson R. M., English J. S.: Cross-reactivity patterns to budesonide. *Contact Dermatitis* (2002) 47(6), 337-40.
29. Wilkinson S. M.: Hypersensitivity from topical corticosteroids. *Clin.Experim.Dermatol* (1994) 19, 1-11.
30. Boffa M., Wilkinson S. M., Bech M. H.: Screening for corticosteroid contact hypersensitivity. *Contact Dermatitis* (1995) 33, 149-151.
31. Wilkinson S. M., Jones M. F.: Corticosteroid usage and binding to arginine: determinants of corticosteroid hypersensitivity. *Br.J. Dermatol* (1996) 135, 225-230.
32. Calzado L., Ortis-Frutos Fj, Galera C. et al: Allergic contact dermatitis caused by 6alpha-methylprednisolone aceponate. *Contact Dermatitis.* (2005) 53(1), 62-3.
33. Cahill J., Nixon R.: Allergic contact dermatitis to methylprednisolone aceponate in a topical corticosteroid. *Australas J Dermatol.* (2004) 45(3), 192-3.
34. Bewley A.: Dermatology Working Group: Expert consensus: time for a change in the way we advise our patients to use topical corticosteroids. *Br J Dermatol* (2008) 158(5), 917-20.
35. Hon K. L., Kam W. Y., Leung T. F. et al: Steroid fears in children with eczema.