

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

1. BEVEZETÉS

A kontakt szenzibilizáció kémiai anyagokkal történő direkt kontaktus által indukált IV-es típusú túlérzékenységi reakció. Patomechanizmusában két szakasz különíthető el. A klinikailag némán zajló primer (afferens) immunválasz során túlérzékennyé válik a szervezet, illetve a szekunder (efferens) szakasz, mely során az allergén reexpozíció a korábban szenzibilizált egyénen klinikai tüneteket provokál. A kontakt szenzibilizáció kialakulása számos tényező függvénye. Az allergének egyedi tulajdonságain kívül az expozíció anatómiai helye, időtartama, az egyén genetikai háttere, neme, kísérő bőrbetegségei, életkora, valamint alkata (pl. atópia) egyaránt befolyásolja.

Az atópiás dermatitis (AD) egy multifaktoriális, genetikailag meghatározott, bőrbarrier, mikrobiom és immunregulációs zavarral járó betegség. Az AD-ben tapasztalt hullámzó lefolyású klinikai tünetek hátterében számos provokáló faktor szerepe ismert: különböző textíliák, klímaviszonyok, patogén kórokozók, különböző ételek, stressz, pszichés tényezők, környezeti aero- (növényi pollenek, poratka) és kontakt allergének (illat-és növényi anyagok, konzerválószer) által provokált kontakt szenzibilizáció. Az AD terápiájában kulcsfontosságúak a különböző lokális externák, amelyek maguk is allergén forrásként szerepelhetnek.

Az életkor vonatkozásában ismert, hogy a kontakt szenzibilizáció gyakorisága a kor előrehaladtával nő, majd időskorban csökken, melynek hátterében egyrészt a bőr és az immunrendszer életkorral bekövetkező változásai, másrészt a környezeti kontakt allergénnel való érintkezés megváltozása állhat. A kontakt szenzibilizáció létrejöttét időskorban 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.

Korunk leggyakoribb környezeti kontakt allergénjei a fémek (a nikkelt), az illatanyagok és a konzerválószer. A konzerválószer 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. A gyakori kozmetikum- és lokális gyógyszerhasználat mind az AD betegek, mind napjaink idős populációjára jellemző, mely növeli a kontakt szenzibilizáció kialakulásának esélyét.

2. CÉLKITŰZÉS

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 időskor) 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, epicutan (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[®], methilizothiazolinon, formaldehid, Quaternium-15, p-tert-buthylfenol formaldehid gyanta (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 betegeducáció 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 beteganyagban korcsoportok, valamint a leggyakoribb környezeti kontakt allergének függvényében. A vizsgálati periódus öt évet foglal magába (2015-2019), melynek kezdőpontja jelentős: munkám a methilizothiazolinon 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, Quan-ternum-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 felettek) szerint történt. A pozitivitást mutató betegek közt a tünetek klinikai lokalizációja, valamint a leggyakoribb környezeti kontakt allergének is rögzítésre kerültek korcsoportok szerint.

3.3. Methodika

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) tesztappasszal 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. A tesztelés során igazolt korai és késői pozitívítások az anamnesztikus adatokkal és a látott klinikai képpel együtt értékelendők.

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.

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.

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.

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).

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

A vizsgálatom további részében a fenti két betegpopuláció 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 érzékenység 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 paraben (11,8%), a formaldehid (7,4%), a PTBP-formaldehid gyanta (4,4%), és a Quaternium-15 (1,5%) követ.

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 methilizothiazolinon, a Kathon CG[®] és metildibromo-glutaronitril adódott. Két konzerválószerrel volt szenzibilizált a betegek 17,65%-a, melyek közt a leggyakoribb kombináció a Kathon CG[®]+ methilizothiazolinon volt. A valódi konzerválószer-poliszenzibilizáció (három vagy több konzerválószer érzékenység) a betegek 2,94%-nál fordult elő. A felmérésben az alábbi kombinációk mutatkoztak: Kathon CG[®] + methilizothiazolinon + metildibromo-glutaronitril és a Kathon CG[®] + methilizothiazolinon + parabén.

4.1.3.3. Korcsoportok szerinti megoszlás

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

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.

Az egyes konzerválószernek 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 methilizothiazolinon 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.

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.

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.

4.1.3.5. A konzerválószerekhez társult további szenzibilizáció

A konzerválószerek 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 nikkkel (22 beteg) szerepel, melyet a lanolin (13 beteg), a perubalzsam (11 beteg), a propilénlikol 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.

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 alapillatorsorozattal is teszteltük egyidejűleg. A korcsoportok vizsgálata céljából a 60-69 évesek, a 70-79 évesek és a 80 év feletti korosztályait különítettem el.

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.

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.

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.

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.

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 felettiak esetében a stasis dermatitis (14,3%).

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.

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.

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 diagnózis, melyet a férfiaknál a stasis dermatitis (6 beteg, 10,3%), nőknél a rosacea (14 beteg, 5,2%) követ.

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 felettiiek körében a stasis dermatitis (4 beteg, 17,4%) követi.

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.

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

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

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

4.2.4. A leggyakoribb környezeti kontakt allergének

Az időskori kontakt szenzibilizációt 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.

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

Az első tíz helyen a nikkkel kivételével illatanyagok, konzerválószerke, elegyítőanyagok szerepelnek. Közülük az első öt leggyakoribb környezeti kontakt allergén a benzoésav (16,1%), a methylizothiazolinon (13,2%), a fakátrány (10,8%), a nikkkel (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 methylizothiazolinon (13,3%) került a második helyre.

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

Az első 10 helyen összesen 14 allergén található. A leggyakoribb a betegek 15,3%-nál a benzoésav volt, melyet a methylizothiazolinon (13,5%), a nikkell (13,2%), a fakátrány (10,9%) és a perubalzsam (9,8%) követett. Férfiak esetében a methylizothiazolinon (13,9%) és a perubalzsam (13,9%), míg nőknél a benzoésav (16,0%) került első helyre.

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

Ezen korcsoportban a benzoésav szerepel első helyen (16,3%), melyet a methylizothiazolinon (14,3%), a fakátrány (9,5%), a perubalzsam (8,6%) és a nikkell (8,1%) követ. A férfibetegeknél a benzoésav, míg nőknél a methylizothiazolinon a vezető allergén.

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

A 80 év feletti körében a leggyakoribb környezeti kontakt allergén a benzoésav (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.

5. KÖVETKEZTETÉSEK

5.1. 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-szek 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 céltan végezzük, illetve ezen betegpopulációban a kontakt szenzibilizáció gyakori.
- A pozitívással rendelkező felnőtt AD-s betegek csaknem 20%-a (17,4%), tehát majdnem minden 5. felnőtt kontakt szenzibilizált 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: methilizothiazolinon, Kathon CG[®], metildibromo-glutaronitril, paraben, formaldehid, PTBP-formaldehid gyanta és Quaternium-15. Az első helyen álló methilizothiazolinon a vizsgált populáció több mint 80%-ánál mutatott pozitív reakciót. Ezen eredmény figyelemreméltó, s a methilizothiazolinon erős allergénitását mutatja, hiszen a methilizothiazolinon 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 methilizothiazolinont 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 paraben csak a negyedik helyet foglalja el, rámutatva ezen allergén egyre csökkenő jelentőségére, dacára a lakosság körében jelen lévő „paraben-fóbiának”.

- A konzerválószerre 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[®] + methylizothiazolinon 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 methylizothiazolinon és a PTBP-formaldehid 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 konzerválószerre társult környezeti kontakt allergén a felnőtt, AD-s konzerválószer érzékeny betegpopulációban a nikkelt, 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, propilénlikol, fakátrány, Fragrance mix II, Fragrance mix I), mely a nemzetközi adatoknak, vizsgálatoknak megfelelően rámutat az AD-s betegek lokális kezelésében és bázisterápiájában az illatmentes készítmények jelentőségére.

5.2. 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 periorbitális 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. Hátterében az évek során összeadódó illatosított termék és kozmetikum expozíció állhat. A fémek csökkenő gyakorisága feltehetően azzal magyarázható, hogy a nikkelt érzékenység már fiatalkortól hozott szenzibilizáció, a bevezetett nikkelt direktívák következményeként az expozíciós lehetőségek csökkentek, időskorban új nikkelt túlérzékenység ritkán alakul ki.

6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

6.1. 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 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.
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. Ekzemás 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. Ekzemás kórképek: Exogén ekzémák: Kontakt ekzema (dermatitis). In: Temesvári E, Pónyai Gy, editor. *Gyakorlati allergológia*. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2021. p. 45-93.

6.2. 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 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.
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)