

Szegedi Tudomány Egyetem, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Gyógyszerésztudományi Kar, Klinikai Gyógyszerészeti Intézet (igazgató: Soós Gyöngyvér dr. egyetemi docens)¹, Magyar Honvédség Központi Honvédkórház Bőrgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Baló-Banga J. Mátyás dr., egyetemi magántanár)², Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszertudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika (igazgató: Kemény Lajos dr. egyetemi tanár)³, Miskolc Város Önkormányzat Semmelweis Kórház-Rendelőintézet Bőrgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Károlyi Zsuzsanna dr.)⁴, Fodor József Országos Közegészségügyi Központ, Országos Munkahigiénés és Foglalkozás-egészségügyi Intézete, Bőrgyógyászati Szakrendelés (igazgató főorvos: Galgóczy Gábor dr.)⁵, Fővárosi Szent István Kórház Bőrgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Daróczy Judit dr. egyetemi tanár)⁶, Megyei Kórház Bőrgyógyászata, Kecskemét (vezető főorvos: Török László dr. egyetemi magántanár)⁷, Pécsi Tudományegyetem Általános Orvosi Kar, Bőr-Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika (igazgató: Farkas Beatrix dr. egyetemi tanár)⁸ és az Országos Bőr-Nemikórtani Intézet (igazgató: Horváth Attila dr. egyetemi tanár)⁹

Corticosteroid kontakt szenzibilizáció magyarországi multicentrikus vizsgálata

Topical corticosteroid allergy in Hungary (A multicentre study)

SOÓS GYÖNGYVÉR DR.¹, BALÓ-BANGA J. MÁTYÁS DR.², BATA ZSUZSA DR.³, HUSZ SÁNDOR DR.³, KÁROLYI ZSUZSANNA DR.⁴, KIS KORNÉLIA¹, KOHÁNKA VALÉRIA DR.⁵, NAGY GABRIELLA DR.⁴, NEBENFÜHRER LÁSZLÓ DR.⁶, SOMOGYI TIHAMÉR DR.⁷, SOÓS ÉVA DR.⁸, TÖRÖK LÁSZLÓ DR.⁷, NÉMETH ILONA⁹, TEMESVÁRI ERZSÉBET DR.⁹

ÖSSZEFOGLALÁS

A corticosteroid kontakt szenzibilizáció gyakoriságának megállapítására a szerzők multicentrikus vizsgálatot végeztek. 12 steroid hatóanyagot vaselin alapanyagban, illetőleg ezek leggyakrabban alkalmazott forgalmi készítményeit tesztelték epicutan próbákkal célzottan válogatott (korábban tartósan corticosteroid helyi készítményeket használó) betegeken.

Vizsgálati eredményeiket statisztikailag elemezték. A corticosteroid kontakt szenzibilizációt a vizsgált beteganyagban 2,5% gyakoriságúnak találták.

SUMMARY

The authors carried out multicentre study to assess the prevalence of topical corticosteroid contact sensitization in Hungary. During examinations 12 active agents were tested in petrolatum as well as 3 of them in the form of most frequently used marketed preparations in patients who were previously treated with topical corticosteroids permanently. The results were analysed statistically.

Corticosteroid contact sensitization was observed in 2,5% of the patients.

Kulcsszavak:
corticosteroid - kontakt szenzibilizáció - epicutan teszt

Key word:
topical corticosteroids - contact sensitization - patch test methodology

A corticosteroid kontakt szenzibilizáció a közel 50 évvel ezelőtti hydrocortison készítményekre vonatkozó közlések (6, 7, 25), majd azt követő szórványos kazuisztikát követően a 70-es, méginkább az utóbbi tíz évben elvégzett epidemiológiai tanulmányok szerint (2, 12, 13, 14, 22, 40) egyértelműen igazolt iatrogén hatás, amely ism-

telten bizonyítja, hogy a tartós, vagy intermittáló kémiai expozíció, még a gyulladásgátló tulajdonság ellenére is *kíválthat* túlérzékenységi reakciót (6, 7, 11, 19, 30). Az epidemiológiai vizsgálatok célja a szenzibilizációt meghatározó allergén markerek összeállítása mellett a tesztelésre alkalmas anyagok koncentrációjának és vivőanyagaik

standardizálása is volt (11, 22, 31, 39, 42, 52). A hatás-szerkezet összefüggések kutatásának szükségességét támasztották alá a szerkezeti rokonságot mutató corticosteroid készítményekkel észlelt keresztaktivitások klinikai tapasztalatai (10, 11, 14, 20, 29, 30, 46, 51).

Az Országos Bőr-Nemikórani Intézet Allergológiai Osztálya által szervezett multicentrikus vizsgálat célja, az országban rendszeresen használt, illetőleg a nemzetközi irodalom szerint allergia-indikátornak tekintett helyi corticosteroidok szenzibilizációs jellemzőinek feltérképezése volt. Ebben az első, többcentrumú felmérésben a corticosteroid kontakt érzékenység prevalenciájának becslésén túl szerettünk volna választ kapni még a következő kérdésekre: igazolható-e az egyes corticosteroidok közötti fennálló esetleges keresztreaktivitás, mennyiben felelős a készítmények által kiváltott nemkívánatos hatásokért a készítmények segédanyagainak túlérzékenyítő hatása, valamint a társult környezeti allergénekkal szembeni túlérzékenység és a fennálló alap-bőrbetegség?

Anyag és módszer:

Vizsgálati tervünknek megfelelően olyan betegeket vontunk be a felmérésbe, akik korábban lokális steroid kezelésben részesültek és aktuális bőrtüneteik pontos diagnózisa érdekében epicutan tesztelésre kerültek, azaz a vizsgálatok célzottan, válogatott beteganyagon történtek. A vizsgálatok 2001. szeptember 1. és 2003. december 31. közötti időszakban folytak az ország 8 bőrgyógyászati-allergológiai szakrendelésén (Országos Bőr-Nemikórani Intézet (OBNI), Magyar Honvédség Központi Kórháza Bőrsztály, SZTE-ÁOK Bőr és Allergológiai Klinika, Miskolci Semmelweis Kórház Bőrsztály, Fodor József OKK Bőrgyógyászat, Fővárosi Szent István Kórház Bőrsztály, PTE-ÁOK Bőr-Nemikórani és Onkodermatológiai Klinika, Bács Megyei Kórház Bőrsztály).

A felmérés során 12 steroid hatóanyagot teszteltünk vaselin alapanyagban – hidrocortisonum 0,5%, hidrocortison-21-acetat 0,5%, hydrocortison-17-butirat 0,1%, hydrocortison-21-butirat 0,5%, budesonid 0,1%, iso-budesonid 0,1%, Δ-budesonid 0,1%, Δ-iso-budesonid 0,1% (Richter Gedeon Rt. által rendelkezésünkre bocsátott alapanyagokból előállított tesztkészítmények), momethason fuorat 0,1% (Schering Plough Central East AG által biztosított alapanyagokból előállított tesztkészítmény), amcinonid 0,1% (Brial Allergen GmbH), tixocortol-21-pivalat 0,1% (Chemotechnique Diagnostics); ezeken kívül a forgalmi budesonid – Apulein® krém, kenőcs, oldat –, hydrocortison-17-butirat – Laticort® krém, kenőcs, oldat – és momethason fuorat – Elocom® krém, kenőcs, oldat – készítményeket is, a rutin „Magyar epicutan standard” sorozat mellett.

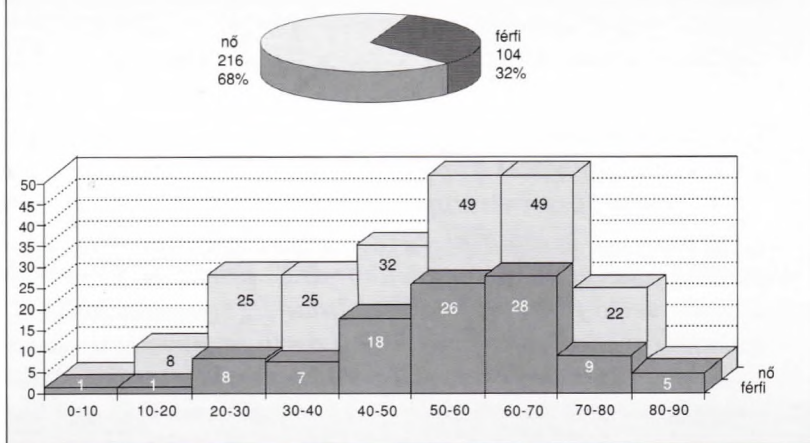
Az epicutan tesztek a nemzetközi standardok szerint értékelték (3, 26, 38, 42); 20-40 percben a korai, 24, 48, 72 és 96. órában a késői reakciókat.

Valamennyi tesztelt betegünk adatait egyéni, vizsgálati adatlapon rögzítettük, innen MS Excell adatbázisba vittük és SPSS program segítségével dolgoztuk fel.

Eredmények

A vizsgált időszakban hét vizsgáló helyen összesen 320 beteg felelt meg a vizsgálati tervben lefektetett beválasz-

Nem és kor szerinti megoszlás



1. ábra

A vizsgált betegek demográfiai adatai

tási feltételeknek (OBNI: 62 eset, MHKK Bőrsztály: 8 eset, SZTE-ÁOK Bőr és Allergológiai Klinika: 14 eset, Miskolci Semmelweis Kórház Bőrsztály: 46 eset, Fővárosi Szent István Kórház Bőrsztály: 42 eset, PTE-ÁOK Bőr-Nemikórani és Onkodermatológiai Klinika: 83 eset, Bács Megyei Kórház Bőrsztály: 65 eset), a férfi-nő arány cc. 1:2-nek (103:217) felelt meg. Betegeink többsége 50-70 éves korcsoportban helyezkedett el, a férfiak átlagos életkora 54,03 (+/-15,55), a nők 49,70 (+/-16,76) év volt (1. ábra).

Közöttük a legnagyobb számban (146 eset) alapdiagnózisként kontakt (stasis) ekzema szerepelt, őket a lábszárfekélyes betegek követték (79 eset), seborrhoeas/perioralis dermatitis volt a diagnózis 55 betegnél, 28 atopiás dermatitis eset került tesztelésre, 21 psoriasisos betegünk volt, ano-genitalis gyulladás miatt pedig 15 beteget teszteltünk (egyes betegeknél kettős diagnózis volt jelen). Azonban az egyes diagnózisok és a kialakuló corticoid érzékenység között nem volt signifikans az összefüggés ($p>0,05$). A szenzibilizálódás szempontjából nem különböz az exponált terület lokalizációja, ezért összesítettük az alapbetegség anatómiai helyét is: a tesztelték 40%-nál az arc illetőleg a nyak, 30%-nál a lábszár volt érintett, a fennmaradó 30% a többi testfelszín között oszlott meg. Az anatómiai régió és a szenzibilizáció közötti összefüggés ugyancsak nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak ($p>0,05$).

A steroid sorral korai típusú érzékenységet nem észleltünk. Jelen értékelésünkben – a teszteredmények dokumentációinak részletes követése és elemzése után, az irritatív reakciók kizárására való törekvésünk eredményeként – a folyamatos + értékek és a csökkenő tendenciát mutató bőrreakciók kiemelésével, szenzibilizációként a 96 órában is ++ és +++ erősségű reakciókat vettük számításba. E szerint 8 személy minősíthető lokális corticosteroid érzékenyek: közülük hat beteg 1-1 hatóanyagra, egy személy 2

Diagnózis	Steroid érzékenység	Egyéb érzékenység
Kontakt ekzema	TC	–
Kontakt ekzema	TC, HCB	–
Kontakt ekzema (stasis ekzema)	TC	nikkel
Kontakt ekzema	BU	propylenglycol, perubalzsam, kátrány
Kontakt ekzema	HC	kátrány, fragrance mix
Ulcus cruris	BU	phenylbutazon, chlorquinaldol, paraben
Ulcus cruris	BU	phenylbutazon, higany-amido-chlorid thiomersal
Anogenitalis ekzema	HCB, HC, Iso-BU, Δiso-BU	perubalzsam

1. táblázat

Steroid érzékeny betegek és társult érzékenységek

TC = tixocortol pivalat; HCB = hydrocortison-17-butirat; BU = budesonid

anyagra, míg a nyolcadik 4 steroiddal szemben bizonyult allergiásnak (1. táblázat). Fontos megjegyezni, hogy két ekzémás beteg kizárólag steroiddal szemben mutatott érzékenységet, ők tehát az „igazi” terápiás szenzibilizáltak.

Megbeszélés

A corticosteroidok kontakt szenzibilizációt, más terápiás kontakt allergénekhez hasonlóan, krónikus bőrbetegségekben – mint pl. stasis dermatitis, psoriasis vulgaris, kontakt dermatitis – váltanak ki, steroid allergia ilyen betegknél várható és tapasztalható (28, 41, 52). E betegknél az ismert keresztreakciókkal magyarázható más corticosteroid szenzibilizáció mellett a számos környezeti és terápiás kontakt allergénre bizonyítható szenzibilizáció, mely a barrier funkció károsodásnak következményeként értékelhető (28).

A corticosteroid érzékenység klinikai tüneteinek felismerését nehezíti, hogy a steroid allergia és kezelt bőrbetegség tünetei többnyire megegyeznek, vagy hasonlóak, bár a betegek irritatív bőrreakciókat is jeleznek. Jellemző, hogy az eredeti bőrtünetek gyógyulása késik. A klinikai kép alapján felállítható corticosteroid kontakt allergia diagnózisát tovább nehezíti, hogy a fenti tüneteket a beteg által használt corticosteroid externák vívőanyaga (propylenlycol), segédanyagai, konzerválószer (paraben, sorbinsav) szintén provokálhatja (16, 17, 22, 36, 37).

Hasonlóan nehéz a klinikai tünetek alapján megítélni az inhalatív és az orr nyálkahártyájára alkalmazott corticosteroid kiváltotta szenzibilizációt (4). A klinikai tünetek ez esetekben terápia rezisztenciát, orr és száj körüli erythemat nyálkahártya oedemat, esetleg perioralis dermatitist mutatnak (4). További zavaró tényező, hogy a ható- és adalékanyagok által kiváltott irritatív reakciók is hasonló

tüneteket eredményezhetnek a nyálkahártyákon is.

A corticosteroid allergének epicutan tesztelése számos metodikai buktatót rejt. A tesztanyag koncentrációja akkor optimális, ha a gyulladáscsökkentő hatás nem fedi el a szenzibilizálót; a gyulladásgátlás miatt azonban a típusos seropapulosus reakciók gyakran csak tesztseleken jelentkeznek (1). A korai reakciók eseteiben a vasoconstríciót követő vasodilatáció eredményeként előforduló erythema – gyakorlatlan szemmel – pozitív reakciónak is értékelhető. A késői értékelésben pedig a szokványos 72-96 órán túl is gyakran alakulhat ki típusos ekzémás reakció a teszt 5-7. napján. A tesztanyagok koncentrációján túl a vívőanyag is befolyásolhatja a szenzibilizáció válaszreakcióját (31).

A kifogástalan tesztértékelésnek három alappillére van: az előzetes expozíció felderítése, az optimális tesztelő dózis kiválasztása és a tesztelő készítmény minősége (21).

A pozitív reakciók esetén az előzetes expozíció bizonyításakor a keresztaktivitások lehetőségével is számolni kell.

A teszteléskor használt corticosteroid dóziséra vonatkozóan, olyan standard készítmény alkalmazása kívánatos, amelynek vívőanyaga megfelelő penetrációt biztosít, de általában elhúzódó felszívódásra kell számítani, ezért a tesztek helyes értékelésének ideje 4-7 nap.

A tesztelő készítmény minőségén alapvetően a hatóanyag tisztaságát, egyéb steroid szennyezésektől való mentességét értjük, de fontos az is, hogy tesztkészítmények semmiféle adalékanyagot ne tartalmazzanak.

Felmérésünk során tesztelő sorozatunkban részben forgalmi készítményeket, részben a standard kizárólag vaselin alapanyagú, a terápiás koncentrációnak megfelelő erősségű tesztkészítményeket használtunk, a leolvasási időt a rutinhoz képest megnyújtottuk.

A corticosteroid szenzibilizáció szerkezet-hatás összefüggésére vonatkozó kutatások alapján Coopman S. és mtsai: 1989-ben A, B, C, D csoportokba sorolták a terápiában alkalmazott hatóanyagokat (10). Később Dooms-Goosens és mtsai. (13, 14), valamint Shener és mtsai. (39) tovább finomították az osztályozást, a D csoporton belül D1 és D2 alcsoportot különítettek el.

Az A csoport, a hydrocortison típusú corticosteroidokat tartalmazza, helyettesítés nélkül a steroid D gyűrűn, vagy 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, acetamid steroidok közé tartoznak azok a vegyületek, amelyek a C16, vagy c17-en cis-ketal, vagy -diol addíciókkal rendelkeznek.

A C csoport, a betametason típus, amely a C16-on metil substituált.

A D csoport, corticosteroidjai egy hosszú láncú észtert tartalmaznak a C17-en vagy a C21-en. E csoport tagjai

tartalmazhatnak metil substitúciót a C16-on. Mostanáig e csoportba sorolták a fluocortolon és a difluocortolon észtereit, de mivel ezek könnyen elvesztik a C21 oldalláncukat ma inkább a C csoporthoz számítják őket (10, 39). A D csoport corticosteroidjait a további vizsgálatok D1 és D2 csoportokra osztották a C16-on lévő metil substitúció jelenléte vagy hiánya, illetőleg a B gyűrű halogenizációja alapján.

A D1 csoport tagjai metil csoportot tartalmaznak a C16-on és halogén helyettesítést a B gyűrűn. E csoportba tartoznak: betametason valerát és dipropionát, clobetason butírat, mometason fuorat és a fluticason propionát. E csoportba tartozók alacsony allergén potenciálúak és kevésbé hajlamosak keresztreaktivásra.

A D2 csoport steroidjai bizonytalan észtereket tartalmaznak, amelyekből hiányzik a C16 metil és a B gyűrű halogén substitúciója. A csoport steroidjai lipofilek és gyorsan metabolizálódnak a bőrben. Szignifikáns keresztreaktivitást mutatnak egymással, és az A és a B csoportba sorolt hatóanyagokkal (pl. budesonid) is (31).

A budesonid keresztreaktivitása saját csoportjában levő steroidokkal és a D2 csoport steroid észtereivel egyaránt ismert. *Lepoittevin* (29) vizsgálatai alapján a budesonid két izomer 1:1 arányú keveréke. Az „R” izomer a B csoport steroidjaira jellemző szimmetriát mutatja, míg az „S” izomer a D csoporthoz hasonlóan aszimmetrikus. Utóbbi végzett vizsgálatok szerint a két izomer egymástól eltérő keresztreakciókra képes: az „R”, a B csoport corticosteroidjaival, míg az „S” a D csoport észtereivel keresztreaktív (19, 20, 33).

A szenzibilizációs potenciálra, keresztreaktivításokra további magyarázatot adhatnak a corticosteroidok metabolizmus vizsgálatai. Mai ismeretek szerint nagyon valószínű, hogy nem maguk a hatóanyagok, hanem azok metabolitjai az allergének. A corticosteroidokról ismert, hogy többféle mechanizmus útján bomlanak le. A C17 észterek, pl. C21-re konvertálódhatnak (52). Jellemző metabolikus termékek a steroid-glioxálok, amelyek a C17 oldalláncon képződhetnek (5). A steroid glioxálok kovalens módon kötődhetnek az arginin guanincsoportjához, de más aminosavakhoz is (a prolin és a hydroxiprolin kivételével), az argininnel való kötődés irreverzibilis (50). A magasabb arginin kötő képességgel rendelkező corticosteroidok szenzibilizációs képessége is erősebb (magas allergén potenciálú hatóanyagok).

Magas allergén potenciálú hatóanyag pl. budesonid, tixocortol pivalát, prednicarbat, alacsony arginin kötődésű, alacsony potenciálú pl. hydrocortison acetát, batamethason dipropionát, momethason fuorat.

Eddigi eredményeink megerősítik az irodalmi adatokat annyiba, hogy az érzékenyek minősített betegeink elsősorban a marker hatóanyagokkal szemben mutattak érzékenységet, viszont keresztreaktivitás vonatkozásában nem szolgáltattak újabb bizonyítékokat.

A vivőanyag fontosságát jelzi, az Elocom oldattal szemben tapasztalt három kereszt érzékenységgű reakció egyértelműen propylenglycol érzékenységgel felelt meg. A be-

teg a standardban szereplő propylenglycolra is érzékeny volt, viszont az egyéb momethason-készítményekkel negatív volt a tesztje.

A *corticosteroid szenzibilizáció gyakoriságát* vizsgáló tanulmányok az érzékenység előfordulását 0,2-10,7 százalékosnak találták (5, 8, 18, 22, 32, 43, 44, 46, 48, 49, 52). *Dooms-Goossens* A. 1991-ben már a 7. leggyakoribb allergénként regisztrálta a tesztelésre alkalmazott indikátor steroidokat (14). A különböző felmérések rendkívül eltérő adatait az epicutan tesztelés korábban említett metodikai problémái is magyarázhatják, valamint az, hogy az epicutan tesztől eltérően intradermális tesztekkel is végeztek vizsgálatokat (47). Az intradermális tesztek helyén atrophia, bullosus reakciók is jelentkezhetnek, de aktív szenzibilizációt is feltételeznek (22), e tesztek relevanciáját egyesek megkérdőjelezik (15). A módszertani problémákon túl, a változó eredményeket az országokban jellegzetesen alkalmazott és más vidékektől eltérő helyi steroid készítmény alkalmazási szokások – mennyiségileg és minőségileg eltérő expozíció – is magyarázzák.

Az általunk talált érzékenységi gyakoriság 2,5 százalékosnak adódott, ami a nemzetközi mezőny alacsonyabb sávjának felel meg. Ez abból következhet, hogy a nagy potenciálú corticosteroid allergének közül egyedül a budesonid felhasználása kiemelkedő.

A leggyakoribb steroid kontakt szenzibilizációk marker tesztelésére a tixocortol pivalát és budesonid javasolt (12, 22, 27), ezen allergének az utóbbi években az Európai Standard allergénjei között is szerepelnek, hazánkban azonban a szenzibilizáció jelenlegi gyakoriságát figyelembe véve továbbra is a célzott tesztelést javasoljuk, gyanú esetén a markernek tekinthető budesonid és tixocortol pivalát mellett még a hydrocortison-17-butírral érdemes tesztelni (lásd: 2. táblázat).

Társult kontakt szenzibilizációk: steroid érzékeny betegek általában az adott populáció leggyakoribb kontakt allergénjeit mutatják, mint pl. perubalzsam, fragrance mix (48, 49). A társult kontakt szenzibilizációk között a neomycin (25, 48, 49) a steroid készítményben használt kombinációja miatt alakulhat ki, a propylenglycol szenzibilizáció halmozott társulása azzal magyarázható, hogy a helyi steroid készítményekben leggyakrabban alkalmazott oldószer, vehiculum komponens (12, 22). A készítményekben gyakran szerepelhet még parabén (36, 37), benzylalkohol, sorbinsav (16), amelyeknek az allergizáló hatásával számolni kell.

Anyagunkban a nyolc steroid érzékeny beteg közül kétónél semmiféle társult érzékenység nem fordult elő, egy volt propylenglycol érzékeny is, ezen kívül 2-3 allergénnel szembeni társult szenzibilizáció fordult elő.

Bár a corticosteroid kontakt szenzibilizáció elsősorban késői, alkalmanként 6-7 nap után jelentkező ekzémás típusú reakciók képében jelentkezik, azonnali reakciókkal is találkozhatunk. Azonnali reakciókat szisztémás, intraarticularis alkalmazás esetén *Karsh és mtsai.* (23), valamint *Butani L.* (9) közölte. Kontakt urticariát *Peng Y. S. és mtsai.* 2001-ben észleltek (34). *Temesvári és mtsai.* ben-

zoesav kontakt urticához társultan 20 perces expozíció után késői választ tapasztaltak budesonid, hydrocortison-17-butirat és triamcinolon acetamid, valamint amcinoid teszttel (41). A corticosteroid azonnali allergiás reakciója még tisztázatlan mechanizmusú, feltételezik a specifikus IgE jelenlétét, de a hatóanyag haptén jellege az azonosítást nehezíti (23).

A szisztémás corticosteroid szenzibilizáció a szer orális, parentális és intralaesionális adásával történhet, allergizáló hatás ritkább, mint a lokális készítményeknél (36, 37, 39). Az észlelt reakciók elsősorban urticaria, pruritus és anaphylaxia (24). Késői reakciókat *Whitmore* (45) publikált ekzémás és exanthematosus reakciókkal. A közölt esetek egy-egy beteg kapcsán értékelték, alkalmanként kiszámíthatatlan keresztaktivitással (35, 53).

IRODALOM

1. *Adams R. M.*: Occupational skin disease. 3rd. ed. Philadelphia: Saunders (1990).
2. *Alani M. D., Alani S. D.*: Allergic contact dermatitis to corticosteroids. *Ann allergy* (1972) 30, 181-185.
3. *Amin S., Lathi A., Maibach H. J.*: Contact urticaria syndrome. CRC Press (1997).
4. *Benett M. L., Fountain J. M., Mc. Cary M. N., Sheretz E. F.*: Contact allergy to corticosteroids in patients using inhaled or intranasal corticosteroid for allergic rhinitis or asthma. *Am. J. Contact Dermat* (2001) 12/4, 193-196.
5. *Boffa M., Wilkinson S-M., Bech M-H.*: Screening for corticosteroid contact hypersensitivity. *Contact Dermat.* (1995) 33, 149-151.
6. *Burckhardt W.*: Klinische und therapeutische Kurzberichte. *Hautarzt* (1959) 10, 42-43.
7. *Burckhardt W.*: Kontaktekzem durch Hydrocortison. *Hautarzt* (1959) 10, 42-43.
8. *Burden A. D., Beck M. H.*: Contact hypersensitivity to topical corticosteroids. *Br. J. Dermatol* (1992) 89, 439-445.
9. *Butani L.*: Corticosteroid-induced hypersensitivity reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol.* (2002) 89, 439-445.
10. *Coopman S., Degreef H., Dooms-Goossens A.*: Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical steroids. *Br. J. Dermatol.* (1989) 21, 27-34.
11. *Dooms-Goossens A., Morren M.*: Results of routine patch testing with corticosteroid series in 2073 patients. *Contact Dermat.* (1992) 26, 182-191.
12. *Dooms-Goossens A., Andersen K. E., Brandao F. M., Bruynzeel D., Burrows D., Camarasa J. et al.*: Corticosteroid contact allergy an EECDRG multicentric study. *Contact Dermat.* (1996) 35, 40-44.
13. *Dooms-Goossens A., Degreef H., Coopman S.*: Corticosteroid contact allergy: A reality, in *Frosch P.-J., Dooms-Goossens A., Lachapele J.-M. et al.* (eds): *Current Topics in Contact Dermatitis*. Berlin Springer-Verlag. (1989 pp) 233-237.
14. *Dooms-Goossens A.*: Contact dermatitis to topical corticosteroids: Diagnostic problems, in *Menne T., Maibach H.-J.* eds: *Exogenous Dermatoses: Environmental Dermatitis* Boca Raton F. L. CRC (1991 pp) 299-307.
15. *Dooms-Goossens A.*: Corticosteroid contact allergy: A challenge to patch testing. *Am. J. Contact Dermat.* (1993) 4, 120-122.
16. *Fisher A. A., editor*: Reaction to topical steroids. In: *Contact Dermatitis*. 3rd ed. Philadelphia: Lea and Febiger: 1986. 203-310.
17. *Fowler J. F.*: Contact allergy to propylene glycol in topical corticosteroids. *Am. J. Contact Dermat.* (1993) 4, 37-38.
18. *Feeman S.*: Corticosteroid allergy. *Contact Dermat* (1995) 33, 210-242.
19. *Isaksson M. and al.*: Corticosteroid cross-reactivity. *Contact Dermat.* (2003) 49, 53-54.
20. *Isaksson M. and al.*: Patch testing with corticosteroid mixes in Europe. *Contact Dermat.* (2000) 42, 27-35.
21. *Isaksson M., Bruze M., Lepoittevin J.-P., Goossens A.*: Patch testing with serial dilutions of budesonide its R and S diastereomers, and potentially cross reacting substances. *Am. J. Cont. Dermat.* (2003) 12/3. 170-176.
22. *Jagodzinski J. J., Taylor J. S., Oriba H.*: Allergic contact dermatitis from topical corticosteroid preparation. *Am. J. Contact Dermat.* (1995) 6, 67-74.
23. *Karsh J., Yang W.*: An anaphylactic reaction to intra-articular triamcinolone: a case report and review of the literature. *Ann. Allergy Asthma Immunol* (2003) 90, 254-258.
24. *Klein-Gitelman A. S., Pachman I. M.*: Intravenous corticosteroids: adverse reactions are more variable than expected in children. *J. Rheumatol.* (1998) 25, 1995-258.
25. *Kooij R.*: Hypersensitivity to hydrocortisone. *Br. J. Dermatol.* (1959) 71, 392-394.
26. *Lachapelle J.-M., Maibach H. J.*: Patch Testing. Prick Testing. Springer (2003).
27. *Lauerma A. I.*: Serrening for corticosteroid contact sensitivity. *Contact Dermat.* (1991) 24, 123-130.
28. *Lauerma A. I.*: Contact hypersensitivity to glucocorticoids. *Am. J. Contact. Dermat.* (1992) 3, 112-132.
29. *Lepoittevin J. P., Dreighe J., Dooms-Goossens A.*: Studies in patients with corticosteroid contact allergy: understanding cross-reactivity among different corticosteroids. *Arch. Dermatol.* (1995) 131, 31-37.
30. *Lepoittevin J. P., Goossens A.*: Molecular basis for the recognition of haptens by T lymphocytes. In: *Lepoittevin J.-P., Basketter D.-A., Goossens A., Barilberg A.-T.* (eds): *Allergic contact dermatitis*. Berlin, Springer (1998), 113-118.
31. *Matura M., Goossens A.*: Contact allergy to corticosteroids. *Allergy* (2000) 55, 698-704.
32. *Matura M.*: Corticosteroid contact allergy in Hungary. *Contact. Dermat.* (1998) 38, 225-225.
33. *Noda H., Nishida T., Inda Y., Fukaya A., Abe M., Ueda H.*: Contact dermatitis due to budesonide. *Contact. Dermat.* (1991) 25, 72-73.
34. *Peng Y.-S., Shyur S.-K., Lin H.-Y., Wang C.-Y.*: Steroid allergy: a report of two cases. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* (2001) 34, 150-154.
35. *Reinhold K., Schneider I., Hunzelmann N. et al.*: Delayed-type allergy to systemic corticosteroids. *Allergy* (2000) 55, 1095-1097.
36. *Reinhold K. I., Fowler J. F.*: Reactions to topical corticosteroids. In: *Fishers's contact dermatiti*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins: (2001 p.) 203-201.
37. *Rietschel R. I.*: Patch testing for corticosteroid allergy in the US. *Arch. Dermatol.* (1995) 130, 91-92.
38. *Rycroft R. J. G., Menne T., Frosch P. J., Lepoittevin J. P. (eds)*: *Textbook of contact dermatitis*. Springer (2002).
39. *Schener E., Warshaw E.*: Allergy to Corticosteroids: Update and Review of Epidemiology, Clinical Characteristics, and Structural Cross-Reactivity. *Am. J. Cont. Dermat.* (2003) 14/4, 179-187.
40. *Schöpf E.*: Side effects from topical corticosteroid therapy. *Ann. Clin. Research* (1975) 7, 353-367.
41. *Temesvári E., Podányi B., Horváth A.*: Corticosteroid delayed contact sensitivity and cross-reactions provoked by 20-min patch test exposure. *Contact. Dermat.* (2000) 43, 176-177.
42. *Temesvári E.*: Ekzémák. *Petrányi és mtsai*: Szerk. *Klinikai Immunológia. Mécicina* (2000) 309-346.
43. *Thompson K. F., Wilkinson S. M., Powel S., Beck M. H.*: The prevalence of corticosteroid allergy in two U.K. centres: prescribing implications. *Br. J. Dermatol.* (1999) 141, 863-866.
44. *Uter W., Geier J., Richter G., Schnuch A.*: Patch test result with tixocortol privalate and budesonide in Germany and Austria. *Contact. Dermat.* (2001) 44, 313-314.
45. *Whitmore S. E.*: Delayed systemic allergic reactions to corticosteroids. *Contact. Dermat.* (1995) 32, 193-198.
46. *Wilkinson S. M., Hollis S., Beck M. H.*: Reactions to other corticosteroids in patients with positive patch test reactions to budesonide. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1995) 33, 963-968.

47. *Wilkinson S. M., Cartwright P. H.: English J. S. C.: Hydrocortisone. An important cutaneous allergen. Lancet (1991) 331, 761-762.*
48. *Wilkinson S.-M., English J. S. C.: Hydrocortisone sensitivity: Clinical features of fifty-nine cases. J. Am. Acad. Dermatol. (1992) 27, 683-687.*
49. *Wilkinson S. M., Heagerty A. H. M., English J. S. C.: A prospective study into the value of patch and intradermal tests in identifying topical corticosteroid allergy. Br. J. Dermatol. (1992) 127, 22-25.*
50. *Wilkinson S. M., Jones M. F.: Corticosteroid usage and binding to arginine: determinants of corticosteroid hypersensitivity. Br. J. Dermatol. (1996) 135, 225-230.*
51. *Wilkinson S. M.: Corticosteroid cross-reactions: an alternative view. Contact Dermat. (2000) 42, 59-63.*
52. *Wilkinson S. M.: Hypersensitivity from topical corticosteroids. Clin. Experim. Dermatol. (1994) 19, 1-11.*
53. *Zedlitz S., Ahlbac S., Kaufmann R., Boehncke W. H.: Tolerance to a group C. corticosteroid systemically in a patient with delayed-type hypersensitivity to group A systemic steroids. Contact. Dermat (2002) 47, 242.*