

A nikkelérzékenység jelentősége az Európai Unió direktíváinak tükrében

Nádudvari Nóra¹ ■ Németh Dominik dr.^{1, 2} ■ Pónyai Györgyi dr.¹
Sárdy Miklós dr.¹ ■ Temesvári Erzsébet dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Rácz Károly Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola, Budapest

Bevezetés: A nikkel széleskörűen elterjedt fém és kontaktallergén. Megtalálható mindennapi használati tárgyainkban, feldolgozza az ipari termelés, és az egészségügyben is rendre bővül alkalmazási köre. Egyidejűleg a társadalom növekvő hányadánál fordul elő nikkel-kontakt szenzibilizáció.

Célkitűzés: Az epicutan tesztelt betegcsoport adatainak feldolgozása, kiemelve a nikkelpozitív betegek megoszlását nem, életkor, diagnózis, a klinikai tünetek lokalizációja és a társult fémérzékenység szerint, továbbá a 2004 óta érvényes európai uniós *Nikkel Direktívák* hatásainak tanulmányozása.

Módszer: A közlemény a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikájának Allergológia Laboratórium és Szakambulanciáján 1994-től 2014-ig 13 693 fő (10–87 év közötti) standard környezeti epicutan sorral tesztelt beteg adatait vizsgálja retrospektív módon.

Eredmények: Az összes vizsgált bőrbeteg nikkelszenzibilizációs aránya 1994-ben 13,1%, 2004-ben 11,5%, 2014-ben 19,1% volt. A nikkel-kontakt dermatitis főként nőbetegeknél (93,0%) fordul elő. A klinikai tünetek elsősorban a karokra és az arcra lokalizálódnak. Nikkelérzékenyeknél az allergiás kontakt dermatitis diagnózisa 65,8%, atopiás dermatitis 9,7%-nál fordul elő. A nikkelérzékenységhez leggyakrabban társult fémallergének a kobalt és a króm. Az 1994–2004-es periódushoz képest az európai uniós *Nikkel Direktívák*at követő 10 évben a szenzibilizáció százalékos emelkedése szignifikáns volt, ugyanakkor a nikkelpozitívak évenkénti száma csökkent. 1994-ben a betegek legnagyobb hányada (26,5%) a 20–24 éves korcsoportba tartozott, 2004-ben szintén (20,8%), 2014-ben azonban a 35–39 éves korosztályhoz (15,1%).

Következtetések: A nikkelszenzibilizáció korban eltolódást mutat az idősebb korosztály felé, a 35 évesnél fiatalabb betegek száma mérséklődött. A *Nikkel Direktívák* révén a fiatalabbak későbbi életkorban és kisebb mértékű nikkel-expozíciónak vannak kitéve. A vizsgált betegek nikkelérzékenységének százalékos emelkedése miatt azonban újabb szabályozások bevezetése és a hatályban lévők módosítása szükséges.

Orv Hetil. 2021; 162(16): 629–637.

Kulcsszavak: nikkel, kontaktérzékenység, Európai Unió, direktíva

Nickel sensitization: impact of the European Union Nickel Directives

Introduction: Nickel is a widely used metal and contact allergen. It can be found in our everyday objects and it is becoming more prevalent in healthcare. Simultaneously, nickel contact sensitization occurs more frequently.

Objective: Analysis of data of patch tested patients by gender, age, diagnosis, localization of skin lesions, and associated metal sensitivity. Furthermore, to study the effects of the European *Nickel Directives* in force since 2004.

Method: Retrospective analysis of data of 13 693 patients (aged 10–87) tested with a standard series of contact allergens at the Allergy Outpatient Unit and Laboratory of the Department, Venereology and Dermatoooncology, Semmelweis University.

Result: Nickel sensitization of all examined patients was 13.1% in 1994, 11.5% in 2004, and 19.1% in 2014. Contact dermatitis occurred mainly in females (93.0%). Skin lesions are primarily localized to the arms and face. Diagnosis of allergic contact dermatitis occurred in 65.8%, and atopic dermatitis in 9.7% of tested patients. Commonly associated metal sensitivities were cobalt and chromium. In the 10 years following the Nickel Directives, the increase of the ratio of sensitized patients was significant while the number of nickel-positives per year decreased. Both in 1994 and 2004, the largest proportion of patients belonged to the 20–24 age group (26.5% and 20.8%, respectively), but in 2014, to the 35–39 age group (15.1%).

Conclusion: Nickel sensitization shifts towards the older age group, with a decrease in young patients. Because of the *Nickel Directives*, people are exposed to nickel at a later age and to a lesser extent. Due to the increase of the ratio of nickel-sensitive patients, it is necessary to introduce new regulations and amend the existing ones.

Keywords: nickel, contact sensitivity, European Union, directive

Nádudvari N, Németh D, Pónyai Gy, Sárdy M, Temesvári E. [Nickel sensitization: impact of the European Union Nickel Directives]. *Orv Hetil.* 2021; 162(16): 629–637.

(Beérkezett: 2020. október 15.; elfogadva: 2020. november 21.)

Rövidítések

EU = (European Union) Európai Unió; REACH = (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) a vegyi anyagok regisztrálásáról, értékeléséről, engedélyezéséről és korlátozásáról szóló rendelet; TDI = (tolerable daily intake) tolerálható napi bevitel; TENS = (transcutaneous electric nerve stimulation) transcutan elektromos idegstimuláció

A nikkelt az ötödik leggyakoribb elem a Földön. Jól ötvözhető fém, az emberi szervezetben alacsony koncentrációban, nyomelemként fordul elő [1–3]. A galván- és acélpár már a XIX. század vége óta felhasználja kedvező megmunkálhatósága miatt. A fogyasztói társadalom körében az 1930-as években a bőrrel érintkező, nikkeltartalommal rendelkező tárgyak térnyerése révén vált elterjedtté a nikkelt-kontaktdermatitis [1, 3, 4]. Napjainkban ugyancsak széleskörűen használt, allergizáló potenciállal rendelkező fém. Ezen tulajdonságának jelentőségét tükrözi, hogy 2008-ban „*Az év kontaktallergénje*” címet is kiérdemelte [3].

Európában és hazánkban is egyre gyakrabban fordulnak elő nikkelt által provokált allergiás bőrreakciók. A *Diepgen és mtsai* által végzett felmérés szerint az európai átlagpopulációt tekintve kontakt szenzibilizáció legalább egy allergénre az esetek 27,0%-ában volt kimutatható, a leggyakrabban a fémallergének esetében (15,5%). Az első helyen a nikkelt-szulfát szerepelt: összesen 14,5% szenzibilizációs gyakorisággal [5]. A társadalom növekvő hányadát érintő allergiás kontaktdermatitis jelenségére válaszul több európai ország, majd maga az *Európai Unió (EU)* vezetett be korlátozó intézkedéseket a nikkelt felhasználási területeivel és koncentrációival, kioldódási értékeivel kapcsolatosan.

Elsőként 1989-ben Dánia maximalizálta a nikkelt kioldódási koncentrációját a használati tárgyokban. Hasonló intézkedéseket 1991-ben Svédországban vezettek be, Németországban pedig kötelezően előírták a nikkeltartalmú tárgyak megjelölését [6]. Az Európai Parlament 1994-ben adta ki a nikkeltre vonatkozó első irányelvét, ám annak teljes hatálybalépése csak 2001 júniusában következett be. A 94/27/EK irányelv a dán szabályozást követve határozta meg a bőrrel hosszan és közvetlen kontaktusba kerülő nikkeltartalmú tárgyak nikkelt kibocsátását [7].

Ez a szabályozás az EU akkori tagállamait érintette, így Magyarországon csak később, a 2004. május 1-jei, Unióhoz történő csatlakozás után lépett érvénybe.

Az Európai Bizottság 2004-es irányelve tovább csökkentette a test átszűrt részeibe helyezhető tárgyak nikkelt kibocsátási határértékét, 0,2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hétre}$ [8]. 2009 júniusa óta egységesen a vegyi anyagok regisztrálásáról, értékeléséről, engedélyezéséről és korlátozásáról (REACH) szóló rendelet foglalja magában a nikkeltre vonatkozó szabályozásokat [9]. A kozmetikai termékekben a nikkelt és vegyületeinek használatát végül 2009-ben tiltotta be az 1223/2009/EK rendelet [10].

Később az EU már az állati eredetű élelmiszerekben sem engedélyezte a nikkelt-szulfát és -glükonát felhasználását [11]. 2016-ban az Európai Bizottság ajánlást fogalmazott meg a tagállamok számára a nikkelt élelmiszerekben való jelenlétének nyomon követéséről a 2016-os, 2017-es, 2018-as években. A kezdeményezés célja, hogy ezáltal felmérjék a különböző élelmiszerek nikkelt tartalmát, és a jövőben minél ideálisabb kockázatkezelési intézkedéseket tudjanak bevezetni [12]. 2017-ben az EU már az élelmiszerekben és az ivóvízben előforduló nikkelt esetén tolerálható napi bevitel (TDI) szintjét is pontosan meghatározta, 2,8 $\mu\text{g}/\text{testtömegkilogramm}/\text{napban}$. A rendelet alapján az élelmiszerekkel érintkező műanyagokra a 0,02 mg/kilogramm élelmiszer-nikkelt kioldódási határérték vonatkozik [13].

Módszer

Az epicutan tesztlésre a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikájának Allergológia Laboratórium és Szakambulanciáján került sor 1994 és 2014 között. Összesen 13 693 beteg bőrpróbája történt.

A betegek tesztelését standard környezeti kontakt epicutan serral (Brial Allergen GmbH, Greven, Németország) végeztük. Antigének felviteléhez a gyártók által ajánlott Curatest® kamrás tesztanyagot (Finn Chambers on Scanpor, Epitest Ltd. Oy, Tuusula, Finnország, majd Lohmann & Rauscher International GmbH & Co. KG, Rengsdorf, Németország) alkalmaztuk. A környezeti standard alapsorozat 36 allergént vizsgál, ezek közül a primin és a szeszkviterpén-lakton mix 1999-ben, az epoxigyantra, a budezonid, a tixokortol-pivalát, a metil-dibromoglutaronitril és a 'Fragrance mix II' 2007-ben, a metilizotiazolinon 2014-ben lett bevezetve. A nikkelt(II)-szulfát-antigén 5%-os koncentrációban, vazelin vivőanyagban szerepel, a króm kálium-dikromátként 0,5%-os vazelin oldatban, a kobalt kloridként, 1%-os koncentrációban, szintén vazelinben oldva szerepel. Ezek mellett

az antigének többségének vivőanyaga vazelin, ez alól kivétel a formalin, a propilén-glikol és a Kathon CG[®], amelyek vízben oldottak.

Az epicutan tesztek kiváltotta bőrreakciókat a mindenkori nemzetközi előírásoknak megfelelően értékeltük, eszerint megkülönböztettünk igen gyenge (?+), gyengén pozitív (+), mérsékelten pozitív (++), erősen pozitív (+++), toxikus (TR) és negatív (–) eredményeket a jellemző bőrtünetek (erythema, oedema, papula, vesicula) és az időbeli lefolyás alapján. 2007-től az Európai Kontakt Dermatitis Társaság (European Society of Contact Dermatitis) ajánlásának megfelelően a tesztek értékelését 96 órát követően a 7. napra is kibővítettük.

Retrospektív felmérésben az epicutan tesztelt bőrbetegek nikkell-kontaktszenzibilizációjának arányát és eset-számait vizsgáltuk. Figyelemmel kísértük a nikkelpozitív tesztelt beteganyagot életkor és nem szerinti megoszlás vonatkozásában is. Az életév alapján történő eloszlást az 1994-es, 2004-es és 2014-es adatokat alapul véve tanulmányoztuk, 5 éves korcsoportra bontásban. Munkánk során vizsgáltuk a diagnosztikus megoszlást, a klinikai tünetek lokalizációját, a társult fémérzékenységet. A diagnózisok regisztrálásakor allergiás kontaktdermatitis, atopiás dermatitis, dyshidrosis, seborrhoeás kórképek, psoriasis vulgaris, stasis dermatitis, prurigo, Hailey–Hailey-betegség, lupus erythematosus discoides és egyéb kórmegállapításokat magukban foglaló csoportokat különítettünk el. A tünetek lokalizációjának vizsgálatokor a kart, tenyeret, lábat, talpat, hajas fejbőrt, arcot (fül, szemhéj, száj), szájnyalvókat, nyakat, törzset, hónalj- és külső nemi szerveket érintő klinikai megjelenéseket megkülönböztettük meg. A felmérés során kitértünk a Magyarországon 2004 óta érvényes EU *Nikkel Direktívák* hatásainak tanulmányozására.

A betegcsoport nikkelszenzibilizációra vonatkozó adatai a *Kolmogorov–Szmirnov-próba* alapján normál eloszlásúnak bizonyultak. Az adatok feldolgozása során a kategorikus változók összevetésére khi-négyzet-próbát alkalmaztunk. A *Nikkel Direktívák* 2004. évi bevezetése előtti és utáni vizsgálati időszak folytonos változói kétmintás t-próba alapján kerültek statisztikai értékelésre. A szignifikanciaszint minden esetben $p < 0,05$ volt.

Eredmények

A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikájának Allergológia Laboratórium és Szakambulanciáján 1994 és 2014 között összesen 13 693 bőrbeteg epicutan tesztelése történt. A vizsgált beteganyag epicutan tesztelése során 1908 esetben nikkell(II)-szulfát-pozitív bőrreakciót tapasztaltunk. Azonnali, urticariával járó reakció 0, késői kontaktdermatitis 1908 esetben jelentkezett. A nikkell-kontaktszenzibilizált betegek átlagéletkora 36 év volt (10–87 év). A nemek közötti megoszlás szerint 1782 fő nő volt (93,0%), és 126 férfi (7,0%). A nők átlagéletkora 36 évnek bizonyult, míg a férfiaké 41 évnek.

1. táblázat | A vizsgált bőrbetegek (n = 13 693) nikkell-kontaktszenzibilizációs aránya, 1994–2014

Év	A vizsgált betegek száma	A nikkellérzékeny betegek száma	Nikkellérzékeny betegek (%)
1994	636	83	13,1
1995	839	78	9,3
1996	1099	129	11,7
1997	938	119	12,7
1998	802	91	11,3
1999	834	88	10,6
2000	797	99	12,4
2001	799	81	10,1
2002	698	79	11,3
2003	701	88	12,6
2004	670	77	11,5
2005	637	81	12,7
2006	612	90	14,7
2007	538	110	20,4
2008	514	110	21,4
2009	512	95	18,6
2010	480	96	20,0
2011	401	84	20,9
2012	413	77	18,6
2013	390	80	20,5
2014	383	73	19,1
Összesen	13 693	1908	13,9

Kiemelendő a vizsgált bőrbetegek nikkell(II)-szulfát-kontaktszenzibilizációs aránya. 1994 és 2005 között évente az epicutan tesztelt betegek 9,3–13,1%-a volt érzékeny nikkelle. 2006-ban ez az érték már 14,7%-nak, minden következő vizsgálati évben pedig még ennél is magasabbnak bizonyult. A 2006 és 2007 egymást követő évek értékeinek különbsége (+5,7%) számottevő. A maximális szenzibilizációs gyakoriság 2008-ban adódott, ekkor a betegek 21,4%-a mutatott pozitív reakciót nikkelle. A vizsgálati periódus első évében (1994) megfigyelt 13,1%-os nikkellérzékenység gyakorisága a 2014-es év 19,1% értékéhez képest szignifikáns eltérést jelent ($\chi^2(1, N = 1019) = 6,7, p = 0,0099, p < 0,05$ szignifikanciaszint mellett) (1. táblázat).

A nikkelle érzékeny betegek diagnózis szerinti megoszlása is regisztrálásra került. A legnagyobb számban, 1255 főnél (65,8%), allergiás kontaktdermatitis fordult elő. Atopiás dermatitis 9,7% esetén igazolódott. Dyshidrosist 7,0% arányban azonosítottunk. Seborrhoeás kórképben a betegek 6,5%-a szenvedett. Psoriasis vulgaris 4,1%, stasis dermatitis 1,1% gyakorisággal igazolódott. Az esetek 4,1%-ánál egyéb diagnózis került megállapításra (2. táblázat).

A nikkelszenzibilizált betegek bőrtünetei a leggyakrabban a karokon (26,8%) lokalizálódtak. Ezt követték a

2. táblázat | A nikkélérzékeny betegek (n = 1908) nemek szerinti diagnosztikus megoszlása

	A nikkélérzékeny betegek száma (n = 1908)	%	A nikkélérzékeny nőbetegek száma (n = 1782)	%	A nikkélérzékeny férfi betegek száma (n = 126)	%
Allergiás kontaktdermatitis	1255	65,8	1171	65,7	84	66,6
Atopiás dermatitis	185	9,7	166	9,3	19	15,1
Dyshidrosis	134	7,0	126	7,1	8	6,3
Seborrhoeás kórképek	123	6,5	118	6,6	5	4,0
Psoriasis vulgaris	79	4,1	77	4,3	2	1,6
Stasis dermatitis	20	1,1	14	0,8	6	4,8
Prurigo	12	0,6	10	0,6	2	1,6
Hailey–Hailey-betegség	11	0,6	11	0,6	0	0,0
Lupus erythematosus discoides	10	0,5	10	0,6	0	0,0
Egyéb*	79	4,1	79	4,4	0	0,0

*Egyéb: szisztémás lupus erythematosus, urticaria chronica, effluvium capillorum, alopecia, Melkersson–Rosenthal-szindróma, gingivitis, lichen amyloidos, lichen oris, lichen sclerosus et atrophicus, lichen ruber planus, glossitis.

3. táblázat | A nikkél-kontakt szenibilizált betegek (n = 1908) klinikai tüneteinek lokalizációja nemek szerinti felosztásban

	A nikkélérzékeny betegek esetszáma (n = 3874)	%	A nikkélérzékeny nőbetegek esetszáma (n = 3610)	%	A nikkélérzékeny férfi betegek esetszáma (n = 264)	%
Kar	1037	26,8	950	26,3	87	33
Törzs	441	11,4	406	11,2	35	13,3
Láb	388	10,0	351	9,7	37	14,0
Szemhéj	370	9,6	360	10,0	10	3,8
Tenyér	345	8,9	319	8,8	26	9,8
Talp	258	6,7	239	6,6	19	7,2
Száj	249	6,4	241	6,7	8	3,0
Arc	230	5,9	223	6,2	7	2,7
Testszerte	222	5,7	204	5,7	18	6,8
Nyak	137	3,5	133	3,7	4	1,5
Külső nemi szerv	63	1,6	57	1,6	6	2,3
Hajas fejbőr	56	1,4	54	1,5	2	0,8
Fül	43	1,1	42	1,2	1	0,4
Hónalj	28	0,7	24	0,7	4	1,5
Szájnyálkahártya	7	0,2	7	0,2	0	0,0

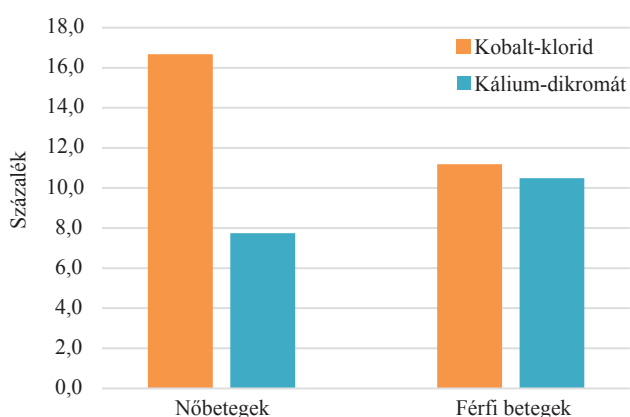
törzsön (11,4%) és a lábakon (10,0%) megjelenő tünetek. A tünetek szemhéjérintettsége 9,6% volt. A tenyéren jelentkező panaszok 8,9%, a talpon előfordulóak 6,7% gyakoriságúak voltak. A száj körüli tünetek 6,4%, az arcon megjelenők 5,9% arányúak voltak. Testszerte a klinikai tünetek 5,7%-a jelentkezett. Az egyéb területek (nyak, külső nemi szervek, hajas fejbőr, fül, hónalj, szájnyálkahártya) érintettsége egyenként 5,0% alatti volt (3. táblázat).

A nikkélérzékeny betegek közül 46,7% esetében csak nikkélre igazolódott pozitív reakció epicutan próba során, míg 53,3%-nál társult további allergénekre is pozitívítás. A nőbetegeknél 52,8%, míg a férfi betegeknél 60,3% gyakorisággal fordult elő a nikkelen kívül más

kontaktallergénre való érzékenység. A nikkélérzékenységhoz társult kobalt-klorid-kontakt szenibilizáció összesen 16,3% gyakorisággal fordult elő (nőbetegek: 16,8%, férfi betegek: 11,2%). Kálium-dikromát-érzékenységet a nikkelpozitív betegek 8,0%-ánál (nőbetegek: 7,8%, férfi betegek: 10,5%) figyeltünk meg (1. ábra).

Az 1994-es, 2004-es és 2014-es évek adatait kiemelve és összehasonlítva 83, 77, illetve 73 betegnél volt kimutatható pozitív tesztreakció nikkél(II)-szulfátra. A vizsgált betegek átlagéletkora 1994-ben 30,4 év, 2004-ben 35,4 év, 2014-ben 42,4 év volt. 1994-ben 13 beteg tartozott a 15–19 éves korosztályba. A 20–24 éves életkorúak száma volt a legmagasabb az évben, 22 fővel. Az 1994-ben nikkelpozitívást adók 26,5%-a tartozott ebbe

Nikkel-kontaktszenzibilizált betegek társult fémérzékenysége



1. ábra | A nikkel-kontaktszenzibilizált betegek (n = 1908) társult kobalt- és krómérzékenysége, külön a nőbetegek (n = 1782) és a férfi betegek (n = 126) százalékos értékei

az intervallumba. 2004-ben, az 1994-es évhez hasonlóan, a nikkelpozitív betegek a legnagyobb arányban a 20–24 éves korosztályba tartoztak (16 fő), ez az éves esetszám 20,8%-át jelenti. 2014-ben a nikkelerzékeny betegek közül a 35–39 éves korosztály létszáma (11 fő, 15,1%) volt a legmagasabb. A 40–44 évesek száma (10 fő, 13,7%) is közelít ehhez az értékhez. A 45–49 évesek közé 9 beteg (12,3%), az 50–54 évesekhez pedig 5 fő (6,8%) volt sorolható. Az 55–59 éves korosztályba szintén jelentős számú beteg tartozott, 10 fő (13,7%) (2. ábra).

A nikkelszenzibilizált betegek évenkénti esetszámait vizsgálva két csúcsidezőszak látható: az 1996-os (129 fő) és 1997-es (119 fő) év, illetve a 2007-es (110 fő) és

2008-as (110 fő) év. Az 1996–1997-es csúcs után átlagos csökkenés látható 2004-ig. Ezen időszak alatt kivételek a 2000-es és a 2003-as év, amikor kismértékű emelkedés figyelhető meg (évenként 99 és 88 beteg). 2004-től a második csúcsidezőszakig esetszám-emelkedést tapasztaltunk. 2008 és 2014 között a betegek száma évről évre közel folyamatosan csökkenni látszik (kivételek a 2010-es év, 1 fő esetszám-emelkedéssel, és a 2013-as év, plusz 3 beteggel az előző évhez képest) (1. táblázat).

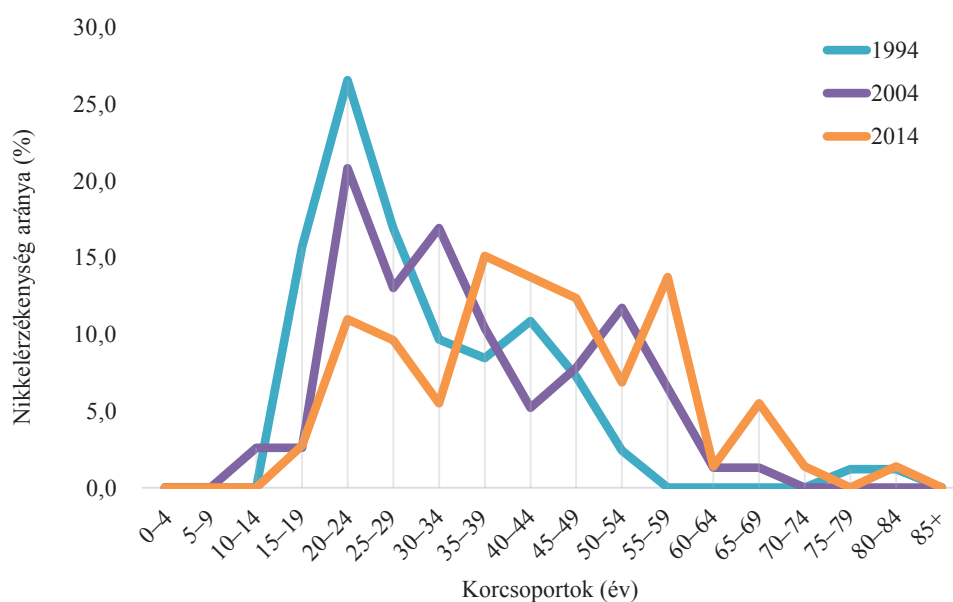
A nikkelszenzibilizált egyének százalékos változását a *Nikkel Direktívák* bevezetése előtti és utáni éveket figyelembe véve értékeltük. A 2005 és 2014 között nikkelpozitivitást adó betegcsoport (M = 18,69, SD = 2,69) aránya, összehasonlítva az 1994–2004-es időszakokkal (M = 11,51, SD = 1,12), szignifikáns növekedést mutat, $t(19) = -7,73, p < 0,00001, p < 0,05$ szignifikanciaszint mellett.

Megbeszélés

Európában és hazánkban is növekvő számban fordulnak elő allergiás bőrreakciók, az átlag 18–74 év közötti európai lakosság 27,0%-a érzékeny legalább egy, az európai rutintesztsorban szereplő kontaktallergénre [5].

A nikkel allergizáló, dermatitises tüneteket provokáló hatásának felismerése egy időszakra tehető az ipari méretekben történő felhasználásával. *Blaschko* már 1889-ben leírta a fémmel kontaktusba kerülő gyári munkásokra jellemző „galvanizációs ekzema” jelenségét [14]. A nikkel okozta allergiás kontaktdermatitis klinikai jelentőségét jól mutatja, hogy Magyarországon 1948 óta szerepel az epicutan allergén standard tesztsorban [15]. Előnyös tulajdonságai miatt (könnyen megmunkálható, tartós, korrózióálló, olcsón előállítható) a nikkelt felhasználják

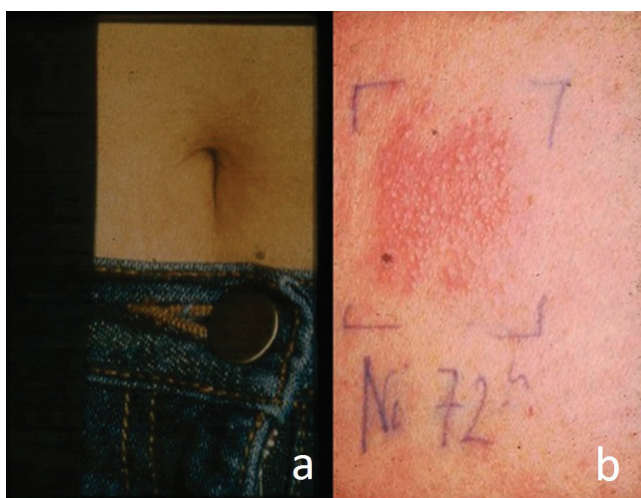
Nikkelerzékenység korcsoportonként 1994, 2004, 2014 (%)



2. ábra | A nikkelerzékenység életkor szerinti százalékos változása a 1994-es (n = 83), 2004-es (n = 77) és 2014-es (n = 73) években



3. ábra (a, b) Bizsu kiváltotta nikkelszenzibilizáció klinikai tünete és c) a nikkél-szulfát 120 órás epicutan próba reakciója



4. ábra a) Nikkeltartalmú fémgomb provokálta ekzema tünete és b) a beteg epicutan teszt reakciója

rozsdamentes acél, ötvözetek, mágnesek előállításához. Az akkumulátor-, acél-, építő-, festék-, galván-, gép-, hadi- és üvegipar mind-mind alkalmaz nikkelt napjainkban is [3, 16].

A nikkellel történő kontaktus gyakori a munkahelyi, otthoni környezetben előforduló nikkeltartalmú használati tárgyak elterjedtsége miatt. A széles körű felhasználás oka azonos az ipari területen történő térhódításával. Használati tárgyaink közül az ékszerek, mint a fülbevaló, piercing, nyaklánc, karperec, karlánc, bokaperec, gyűrű és karóra; a kiegészítők, mint az óraszíj, csat, hajcsat, szegecs, gomb, cipzár és fémjelzések tartalmazhatnak nikkelt (3. és 4. ábra). Továbbá jelen lehet fém vagy ötvözetek formájában a következő tárgyokban: mobiltelefon, laptop, varrótű, olló, golyóstoll, ajtókilincs, fogantyú, öngyújtó, fém szemüvegkeret [6, 7, 17–19]. A Magyarországon forgalomban lévő pénzermék közül mind tartalmaz eltérő tömegszázalékban nikkelt vagy nikkelborítást [20]. A kozmetikai termékek (szemhéjfesték, rúzs, körömlakk, dezodor, arclomosó, sampon, hajkondicionáló, hajfesték, folyékony szappan, fogkrém) és eszközök (szempilla-göndörítő) is lehetnek nikkeltartalmúak. A tisztítószerekben, mint a mosópor, fehérítő, mosogatószer, súrolószer, szintén fellelhető nikkelt. Konyhai

eszközökben (konyhaedény, serpenyő, fazék, konzervdoboz, vízcsap, mosogató, elektromos vízforraló, evőeszköz) is előfordulhat nikkelt. Savas pH-t előíró élelmiszer rozsdamentesacél edényben történő főzése okozhatja a nikkelt kioldódását és feldúsulását ételünkben. Kis mennyiségben azonosítható nikkelt egyes élelmiszerekben (csokoládé, halfélék, gabonafélék, magvak, burgonya, hüvelyesek, vörösbor) és az ivóvízben is [1, 16, 21].

Az egészségügyi, orvostechnikai eszközök fejlődésével és globálisan elérhetővé tételével további fémexpozíciós forrást jelent a nikkeltnek implantátumok, protézisek és fogászati eszközök formájában történő felhasználása. Ortopéd térd-, csípő- és vállízületi protézisek, implantátumok, méhen belüli eszközök, sebészi lemezek, csavarok és csipeszek is tartalmazhatnak nikkelt. A fogászati ötvözetek, tömések, fogszabályzók között szintén előfordulhat nikkelt alkotórész [16, 22]. Továbbá nikkeltkomponens azonosítható a cardiovascularis eszközök – mint endovascularis sztentek, szívbillentyű-protézisek, pacemaker, intravénás katéterek, kanülök – egy részében. A bőrrel érintkező orvostechnikai és gyógyászati eszközök, művégtagok, hallókészülékek, kötések, szemüvegek, transcutan elektromos idegstimulátor (TENS) készülékek ugyancsak tartalmazhatnak nikkelt [3].

Az ortopédimplantátum-beültetések száma az 1960-as évektől kezdve napjainkig rendre emelkedik. A várható élettartam növekedésével párhuzamosan az idősebb korosztály körében szükségszerű a fémimplantátumok, -protézisek nagyszámú alkalmazása. Az orvosi, fogorvosi implantátumok által kiváltott fémallergiás reakciók a beültetés helyén vagy generalizáltan ekzema, erythema klinikai képében jelentkezhetnek [23]. Az endovascularis sztentek többsége szintén nikkeltartalmú rozsdamentes acélból készül. Feltételezhető, hogy a nikkelszenzibilizáció a sztentelt érszakasz ismételt elzáródásának egyik kiváltó oka [24].

Nemzetközi felmérések alapján az implantátumok okozta allergiás reakciók nem gyakoriak, előfordulásuk főként a már adott fémre szenzibilizáltak körében számottevő. Mégis figyelemre méltó megállapítás, mivel ilyen esetekben allergiás kontaktdermatitis, a protézis nem megfelelő működése, kilazulása jelentkezhet, így annak cseréje, eltávolítása, tehát újabb műtét válhat szükségessé. Tudjuk továbbá, hogy a fémallergén-érzékenység küszöbértéke egyéni variabilitást mutat, vagyis nem ismert a várható szenzibilizáltak száma. Következésképp a lakosság fémexpozíciójának minimálisra csökkentése a cél [24, 25]. Így megelőzhető, hogy idősebb korban az implantátum beültetése, tehát a fém reexpozíciója esetén allergiás kontaktdermatitis klinikai képe jelentkezzen.

A titán ideális alternatíva implantátumok, protézisek készítésére ismert fémérzékenység esetén. Nem tartalmaz nikkelt, krómot vagy kobaltot, így elkerülhető azok szenzibilizáló, ekzemas tüneteket provokáló hatása.

Költséges előállítás miatt azonban csak az említett magas kockázatú esetekben alkalmazzák [24, 26].

Az imént említettekben megállapítható, hogy a nikkellel széleskörűen használt fémallergén. A nikkelszenzibilizált egyének allergiás kontaktdermatitise kiemelt társadalmi, egészségügyi és gazdasági probléma.

Betegeink körében a nőknél gyakrabban (93,0% nő, 7,0% férfi) fordult elő a nikkellel okozta kontaktdermatitis. Ez a megállapítás egyező eredményt mutat a nemzetközi szakirodalommal [5, 27]. A feltételezhető ok lehet a nők gyakoribb, fiatalabb életkorban történő és nagyobb mértékű nikkel-expozíciója a bizsuk, testékszerek és tetoválósztékerek révén [16, 28].

Vizsgálataink során a nikkellelérzékeny betegek körében a legtöbb esetben az allergiás kontaktdermatitis diagnózis fordult elő (65,8%). Továbbá atopiás dermatitis (9,7%), dyshidrosis (7,0%), seborrhoeás kórképek (6,5%) vagy psoriasis vulgaris (4,1%) diagnózisához társult nikkellelérzékenységről beszélhetünk. A vizsgált beteganyag eredményei egyeznek a szakirodalom alapján a nikkellelérzékenységgel járó, leggyakrabban provokálható bőrtünetekkel [29]. Betegeinknél nem igazolódott azonnali, nikkellel okozta kontakturticaria. A szakirodalom alapján ugyancsak minimális számú esetben fordult elő nikkellel pozitív I. típusú túlérzékenységi bőrreakció [30, 31].

Eredményeink alapján a nikkellelérzékeny betegek klinikai tünetei a leggyakrabban a felső végtagon (35,7%: kar és tenyér) és az arcon (23,0%, beleszámítva a fül, a szájkörnyék, a szemhéj területét) láthatók. *Thyssen és mtsai* szerint a nikkellelérzékeny betegek bőrtünetei a kezek és az arc területén jelentkeznek a legtöbbször [2]. A korábban említett tárgyak – kiemelve a kézzel érintkező, fémből készült pénzürmeket, órákat, varrótüket, mobiltelefonokat és az arccal kapcsolatba kerülő bizsukat, kozmetikai termékeket, fém szemüvegkereteket – fő kontakthelyei szintén a karok és az arc területe.

Betegeinknél a nikkellelhez társult leggyakrabban fémallergénként a kobalt-klorid szerepelt (összesen: 16,3%, nők: 16,8%, férfiak: 11,2%). Nikkellel együtt gyakran fordul elő ékszerekben, fém szemüvegkeretekben, karórákban [16]. Saját adataink alapján a króm a második, legtöbb alkalommal nikkellelhez társult fémallergén (a nikkellelérzékeny betegek 8,0%-a pozitív krómra is, a nők 7,8%-a, a férfiak 10,5%-a). Magyarországon 1962 óta szerepel az epicutan tesztelésre alkalmazott allergének sorában [32]. A nikkellel többnyire együttes/ötvözeti alkalmazás és expozíció, plusz az egyedi jelentős allergizáló hatás miatt a kobaltra és a krómra is uniós szintű szabályozások bevezetése és azok nyomán követése történt [33–36].

Európán kívül a nikkellelérzékenység kevésbé vizsgált jelenség, habár a szakirodalom tartósan magas prevalenciaértékeket említ mind Észak-Amerikában, mind Ázsia területén [1, 37, 38]. Az Amerikai Egyesült Államok ez idáig nem vezetett be korlátozó intézkedéseket az EU-hoz hasonlóan, bár fokozott az igény rá a gyermekek és

fiatalkorúak védelme és szenzibilizációjuk megelőzése érdekében [39].

Magyarországon a *Nikkel Direktívák* vonatkozásában az 1994–2004-es évek nikkelszenzibilizációs gyakoriságaihoz viszonyítva a 2005–2014-es intervallum szignifikáns emelkedést mutat. Az általunk vizsgált időszak első évében (1994) tapasztalt 13,1%-os nikkellelgyakoriság az utolsó, 2014-es év 19,1%-os szenzibilizációs értékéhez képest szintén szignifikáns eltérésnek mondható. Svédországban a nikkellel érintő szabályozások előtt, majd azokat 8 évvel követően végzett kutatás során a nikkellelallergia szignifikáns változását nem tapasztalták, azonban a 40 év alatti bőrbeteg nők körében néhány százalékos, de szignifikáns nikkellelérzékenység-csökkenést figyeltek meg [40]. Dániában a *Nikkel Direktívák* bevezetése előtti eredményekhez képest szignifikáns prevalenciacsökkenést regisztráltak az 5–30 éves dermatitises nők esetében, 18 év távlatában. Ugyanakkor a 31–49 éves korosztályban ugyanezen periódus alatt szignifikáns növekedést tapasztaltak [2].

Adataink alapján a 2005 és 2014 között vizsgált bőrbeteg nikkelszenzibilizációs aránya 18,7%. Ez az átlagérték magasabb, mint *Diepgen és mtsai* 2008 és 2011 között, bőrtünetektől függetlenül végzett európai felmérésének eredménye, amely szerint az átlag felnőtt populációban a nikkellel-szulfát a leggyakrabban kontaktallergén: a felnőtt lakosság 14,5%-a (nők: 22,2%, férfiak: 5,2%) volt érintett [5]. Megjegyzendő, hogy az EU-n belül területi különbségeket is megfigyelhetünk: a déli régiókban magasabb a nikkellelérzékenyek aránya az északi országokéhoz képest [41].

Figyelmet érdemel, hogy a *Nikkel Direktívák* hatálybalépése utáni években Magyarországon nem a várt nikkellelérzékenység-csökkenés, hanem emelkedő vagy stagnáló átlagos nikkelszenzibilizációs gyakoriságok igazolódtak. A nikkellelérzékenyek abszolút száma rövid idejű emelkedés után mérséklődni látszik a direktívák követően. Fontos hangsúlyozni, hogy emellett a tesztelt összbetegszám átlagosan csökkent 2003 és 2014 között. Ezen csökkent betegszámon belül a nikkelszenzitivitvek aránya nőtt, illetve 2007-től 2014-ig stagnált.

Az EU tagállamai közül Dániában is megfigyelhető a direktívák követően a nikkellelérzékenység kismértékű növekedése: 16,9% egy évvel a szabályozások bevezetése után, majd nyolc évvel később 17,2%, a 15–41 éves nők körében. Ugyanakkor a nikkellel-kontaktsszenzibilizált esetek számottevően nem emelkedtek 1990 és 1998 között [33, 34].

Lényeges szempont a direktívák korcsoportokat érintő hatása. Az általunk vizsgált nikkellel-kontaktsszenzibilizált betegek körében megfigyelhető 2004 után a legtöbb pozitív reakciót adó korosztály megváltozása (20–24 éves betegek helyett 35–39 évesek). Következésképp a 34 évesnél fiatalabb betegek száma mérséklődött. Továbbá az 1994-es évben vizsgált nikkelszenzibilizáltak átlagéletkora több mint tíz évvel módosult 2014-re: 30,4 évről 42,4 évre. Ez a változás a 2004. évi *EU-direktívák* bevezetésé-

nek valószínűsíthető hatása, mivel a nikkelle vonatkozó szabályozások révén a fiatalabb későbbi életkorban és kisebb mértékű nikkel-expozíciónak voltak kitéve. Az idősebb, feltételezhetően a direktívák bevezetése előtt már nikkel-expozíciónak kitett betegek száma növekedett a 2014-es évben.

Adatainkat tükröző eredményeket találtunk a nemzetközi szakirodalomban a korosztályos arány tekintetében. Egy több európai országot érintő felmérés során a nikkelle vonatkozó szabályozások bevezetése után szignifikáns mértékű nikkelallergia-csökkenés figyelhető meg a 30 év alatti nők körében. Hasonló adatokat regisztráltak az egyes országok a 30 év alatti férfiak esetében is. Kivételesen Olaszország, ahol növekedést tapasztaltak [42]. Dániában szintén a fiatalabb generáció, a 18–35 éves nőbetegek nikkelpozitivitása csökkent [43, 44]. A pozitívítások gyakorisága a felsőbb korosztályokban regisztrálható, aminek elsősorban terápiás következményeivel kell számolnunk, mint például protézisek, sztentek stb. esetén.

Az EU Nikkel Direktívák értékelését nehezítő tényező az azonnali hatálybalépése, ami lehetőséget ad a szabályozatlan termékek hosszabb ideig történő forgalmazásának. Továbbá a fogyasztók a korábban vásárolt árucikkeket még a korlátozások bevezetése után is használhatják, akár hosszú távon. Napjainkban egyre nagyobb probléma az EU területén kívülről érkező, tehát nem a helyi előírások szerint előállított nikkeltartalmú, -bevonatú és -összetételű fogyasztói cikkek térhódítása.

Összefoglalásként elmondható, hogy a nikkel-kontaktszenzibilizáció többségében nőbetegeknél fordul elő. A klinikai tünetek lokalizációja szempontjából kiemelt a karok és az arc területe. Az epicutan próba során nikkelpozitív reakciót adó betegek körében a legnagyobb számban az allergiás kontaktdermatitis és az atopiás dermatitis diagnózisa fordult elő. A nikkelhez a leggyakrabban egyéb fémek (kobalt, króm) érzékenysége társul. A 2004. évi Nikkel Direktívák szenzibilizációscsökkentő hatása helyett a nikkelérzékenyek százalékos arányának emelkedését tapasztaltuk. Az esetszámok azonban pár éven belül csökkenést, majd stagnálást, továbbá eloszlásbeli változásokat mutattak. A betegek jelentős hányada a 20–24 éves korcsoport helyett a 35–39 évesek közé tartozott. Ebből arra következtethetünk, hogy az idősebb generációt még a direktívák bevezetése előtt érte a – nem tudni, milyen mértékű és minőségű – nikkel-expozíció. Mivel ezen korosztály növekvő hányada nikkelérzékeny, ez komplikációkat, reexpozíciós bőrtüneteket okozhat az elsődlegesen idős betegeket érintő egészségügyi beavatkozások (sztent-, implantátum-, protézisbeültetések) elvégzése során.

Következtetés

Vizsgálataink alapján megállapítható, hogy az allergizált egyének számának, életkorának, nemének felmérése és a nikkel-expozíció forrásainak azonosítása az első lépés a megfelelő korlátozások bevezetéséhez és a még

nem szenzibilizált egyének védelméhez. Ezenkívül a már érzékenységgel rendelkezők identifikálása lehetővé teszi számukra a reexpozíciós források felismerését és elkerülését, így biztosítva a további tünetmentességet. A nikkel-expozíció és -szenzibilizáció létrejöttének további csökkentése a cél, amihez újabb intézkedések bevezetésére, illetve az eddigi direktívák módosítására van szükség. A jelenleg elfogadott és alkalmazott direktívák távlati kiértékelése pedig a még specifikusabb és gazdaságosabb jövőbeli intézkedések bevezetéséhez járulhat hozzá.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Anyaggyűjtés: N. N., N. D. Szakirodalom-kutatás: N. N., N. D., P. Gy. Statisztikai számítások: N. N. Szakmai és nyelvi véleményezés: P. Gy., S. M., T. E. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Ahlström MG, Thyssen JP, Wennervaldt M, et al. Nickel allergy and allergic contact dermatitis: a clinical review of immunology, epidemiology, exposure, and treatment. *Contact Dermatitis* 2019; 81: 227–241.
- [2] Thyssen JP. Nickel and cobalt allergy before and after nickel regulation – evaluation of a public health intervention. *Contact Dermatitis* 2011; 65(Suppl 1): 1–68.
- [3] Sas A, Németh I, Pónyai G, et al. Nickel contact allergen of the year 2008. [Nikkel, a 2008-as év kontaktallergénje.] *Bőrgyógy Venerol Szle.* 2009; 85: 124–130. [Hungarian]
- [4] Thyssen JP, Johansen JD, Menné T. Contact allergy epidemics and their controls. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 185–195.
- [5] Diepgen TL, Ofenloch RF, Bruze M, et al. Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. *Br J Dermatol.* 2016; 174: 319–329.
- [6] Lidén C. Nickel in jewellery and associated products. *Contact Dermatitis* 1992; 26: 73–75.
- [7] European Parliament and Council Directive 94/27/EC. 1994; 13/13: 224–225.
- [8] The Commission of the European Communities. Commission Directive 2004/96/EC. *OJEU* 2004; L 301: 51–52.
- [9] The European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council. *OJEU* 2007; 136/3: 145–149.
- [10] The European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council. *OJEU* 2009; L 342: 59–209.
- [11] The European Commission. Commission Regulation (EU) No 37/2010. *OJEU* 2010; L 15: 1–72.
- [12] The European Commission. Commission Recommendation (EU) 2016/1111. *OJEU* 2016; L 183: 70–71.
- [13] The European Commission. Commission Regulation (EU) 2017/752. *OJEU* 2017; L 113: 18–23.
- [14] Blaschko A. Occupational dermatoses of workers. The galvanizing eczema. [Die Berufsdermatosen der Arbeiter. Das Galvanisierereczem.] *Dtsch Med Wschr.* 1889; 15: 925–927. [German]

- [15] Rajka Ö. Pathogenesis of chemical occupational skin diseases. [A kémiai természetű foglalkozási bőrbetegségek pathogenesise.] *Bőrgyógy Venerol Szle.* 1948; 24: 289–296. [Hungarian]
- [16] Basketter DA, Briatico-Vangosa G, Kaestner W, et al. Nickel, cobalt and chromium in consumer products: a role in allergic contact dermatitis? *Contact Dermatitis* 1993; 28: 15–25.
- [17] Midander K, Hurtig A, Borg Tornberg A, et al. Allergy risks with laptop computers – nickel and cobalt release. *Contact Dermatitis* 2016; 74: 353–359.
- [18] White JM, Du Vivier AW. Occupational allergic contact dermatitis caused by nickel in embroidery needles. *Contact Dermatitis* 2018; 79: 181–182.
- [19] Thyssen JP, Johansen JD. Mobile phones are now covered by the European Union Nickel Directive. *Contact Dermatitis* 2009; 61: 56–57.
- [20] Magyar Nemzeti Bank. Coins. [Érméink.] Available from: https://www.mnb.hu/archivum/Bankjegy_es_ermek/mnbhu_ermek [accessed: July 23, 2020]. [Hungarian]
- [21] Contact Dermatitis Institute. Nickel sulfate hexahydrate. Available from: <https://www.contactdermatitisinstitute.com/pdfs/allergens/Nickel%20sulfate%20hexahydrate.pdf> [accessed: July 23, 2020].
- [22] Jensen CS, Lisby S, Baadsgaard O, et al. Release of nickel ions from stainless steel alloys used in dental braces and their patch test reactivity in nickel-sensitive individuals. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 300–304.
- [23] Kanerva L, Förström L. Allergic nickel and chromate hand dermatitis induced by orthopaedic metal implant. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 103–104.
- [24] Thyssen JP, Johansen JD, Menné T, et al. Hypersensitivity reactions from metallic implants: a future challenge that needs to be addressed. *Br J Dermatol.* 2010; 162: 235–236.
- [25] Teo WZ, Schalock PC. Metal hypersensitivity reactions to orthopedic implants. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017; 7: 53–64.
- [26] Gawkrödger DJ. Nickel sensitivity and the implantation of orthopaedic prostheses. *Contact Dermatitis* 1993; 28: 257–259.
- [27] Uter W, Pfahlberg A, Gefeller O, et al. Risk factors for contact allergy to nickel – results of a multifactorial analysis. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 33–38.
- [28] Council of Europe, Committee of Ministers. Resolution ResAP(2008)1 on requirements and criteria for the safety tattoos and permanent make-up. Available from: http://www.abcink.biz/pdf/ResApp2008-1_en.pdf [accessed: July 23, 2020].
- [29] Kárpáti S, Gyulai R, Kemény L, et al. (eds.) *Dermatology and venereology.* [Bőrgyógyászat és venerológia.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2020; pp. 270–279. [Hungarian]
- [30] Osmundsen PE. Contact urticaria from nickel and plastic additives (butylhydroxy-toluene, oleylamide). *Contact Dermatitis* 1980; 6: 452–454.
- [31] Estlander T, Kanerva L, Tupasela O, et al. Immediate and delayed allergy to nickel with contact urticaria, rhinitis, asthma and contact dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 306–310.
- [32] Valér M, Somogyi Z, Palus V. Data on the issue of chromallergy. Studies on the sensitization of trivalent chromium salts. [Adatok a chromallergia kérdéséhez. A 3 vegyértékű krómsók szenzibilizáló képességére vonatkozó vizsgálatok.] *Bőrgyógy Venerol Szle.* 1962; 38: 249–259. [Hungarian]
- [33] Nielsen NH, Menné T. Allergic contact sensitization in an unselected Danish population. The Glostrup Allergy Study, Denmark. *Acta Derm Venereol.* 1992; 72: 456–460. [Erratum: *Acta Derm Venereol (Stockh).* 1993; 73: 397.]
- [34] Nielsen NH, Linneberg A, Menné T, et al. Allergic contact sensitization in an adult Danish population: two cross-sectional surveys eight years apart (the Copenhagen Allergy Study). *Acta Derm Venereol.* 2001; 81: 31–34.
- [35] Schäfer T, Böhler E, Ruhdorfer S, et al. Epidemiology of contact allergy in adults. *Allergy* 2001; 56: 1192–1196.
- [36] Fall S, Bruze M, Isaksson M, et al. Contact allergy trends in Sweden – a retrospective comparison of patch test data from 1992, 2000, and 2009. *Contact Dermatitis* 2015; 72: 297–304.
- [37] Rietschel RL, Fowler JF, Warshaw EM, et al. Detection of nickel sensitivity has increased in North American patch-test patients. *Dermatitis* 2008; 19: 16–19.
- [38] Dou X, Zhao Y, Ni C, et al. Prevalence of contact allergy at a dermatology clinic in China from 1990–2009. *Dermatitis* 2011; 22: 324–331.
- [39] Jacob SE, Moennich JN, Mckean BA, et al. Nickel allergy in the United States: a public health issue in need of a “nickel directive”. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60: 1067–1069.
- [40] Lindberg M, Edman B, Fischer T, et al. Time trends in Swedish patch test data from 1992 to 2000. A multi-centre study based on age- and sex-adjusted results of the Swedish standard series. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 205–210.
- [41] Ahlström MG, Thyssen JP, Menné T, et al. Prevalence of nickel allergy in Europe following the EU Nickel Directive. A review. *Contact Dermatitis* 2017; 77: 193–200.
- [42] Garg S, Thyssen JP, Uter W, et al. Nickel allergy following European Union regulation in Denmark, Germany, Italy and the U.K. *Br J Dermatol.* 2013; 169: 854–858.
- [43] Lidén C, Andersson N, Julander A, et al. Cobalt allergy: suitable test concentration, and concomitant reactivity to nickel and chromium. *Contact Dermatitis* 2016; 74: 360–367.
- [44] Thyssen JP, Linneberg A, Menné T, et al. The association between hand eczema and nickel allergy has weakened among young women in the general population following the Danish nickel regulation: results from two cross-sectional studies. *Contact Dermatitis* 2009; 61: 342–348.

(Nádudvari Nóra dr.,
Budapest, Mária u. 41., 1085
e-mail: nadudvari0nora@gmail.com)