

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V08190463

Allergisk kontakteksem ved anvendelse af insulinpumper og glukosesensorer hos børn med diabetes

Anne Birgitte Simonsen¹, Jacob P. Thyssen¹, Mette Gyldenløve¹, Anna Korsgaard Berg², Ulrik Fischer Friis³, Jannet Svensson², Jeanne Duus Johansen^{1, 3} & Claus Zachariae¹

1) Afdeling for Allergi, Hud og Kønssygdomme, Herlev og Gentofte Hospital, 2) Afdeling for Børn og Unge, Herlev og Gentofte Hospital, 3) Videncenter for Allergi, Hud- og Allergiafdelingen, Herlev og Gentofte Hospital

Ugeskr Læger 2020;182:V08190463

HOVEDBUDSKABER

- Et stigende antal børn med diabetes anvender insulinpumpe og/eller glukosesensor.
- Op mod 90% af børnene får kutane bivirkninger, og særligt allergisk kontakteksem er et problem.
- Ofte udvikles der kontaktallergi over for indholdsstoffer i det plaster eller den lim, der holder enhederne fast til huden.

Incidensen af type 1-diabetes (T1D) hos børn er stigende i Danmark [1]. Præcis monitorering af blodsukkerniveau og afstemt behandling med insulin er vigtig for at opnå god metabolisk kontrol, undgå hypoglykæmi og ketoacidose [2] og forebygge langtidskomplikationer [3]. Et stigende antal børn med T1D anvender en glukosesensor til at monitorere deres blodglukoseniveau [3]. Brugen af kontinuerlig glukosemonitorering forbedrer niveauet af glykosyleret hæmoglobin [4] og er påvist at reducere risikoen for mikrovaskulære komplikationer signifikant i forhold til konventionel blodglukosekontrol [5]. Endvidere anvender et stigende antal børn en insulinpumpe til at indgive insulin, da det giver en god langtidsglykæmisk kontrol [6], reducerer risikoen for hypoglykæmi og forbedrer livskvaliteten hos både patienterne og forældrene [7].

Siden indførelsen af de nævnte hjælpemidler til patienter med T1D er der meddelt et stigende antal tilfælde af bivirkninger og komplikationer i huden, herunder især eksem [8]. I et nyligt publiceret dansk studie fandt man, at 90% af de børn, som brugte insulinpumpe, og 80% af de børn, som brugte glukosesensor, havde oplevet gener fra huden. De hyppigst rapporterede

bivirkninger var kløe, sårdannelse og eksem [3]. Både insulinpumpens infusionssæt og glukosesensor sidder fæstnet til huden i flere dage ad gangen, hvilket stiller store krav til klæbematerialet. Desuden er både insulininfusionen og glukosesensorens nøjagtighed afhængig af optimal fastgørelse til huden. Desværre kan mange af de stoffer, der anvendes til at skabe holdbare, kraftige klæbematerialer, både irritere huden og fremkalde kontaktallergi [9].

KONTAKTEKSEM

Kontakteksem inddeles i irritativt og allergisk kontakteksem. Et irritativt kontakteksem opstår, når huden vedvarende eller gentaget udsættes for fysiske, kemiske eller mekaniske irritanter, som forstyrrer hudbarrieren og fremkalder et uspecifikt inflammatorisk respons med eksem til følge. Patienter med atopisk eksem har pga. en defekt hudbarriere en generelt nedsat tærskel for udvikling af irritativt eksem. Allergisk kontakteksem opstår som følge af udsættelse for et eller flere kontaktallergener, der fremkalder et cellemedieret immunologisk respons (type IV-allergi) [10]. Klinisk kan man ikke skelne imellem irritativt og allergisk kontakteksem.

EKSEM EFTER BRUG AF INSULINPUMPE OG GLUKOSESENSOR

Et stigende antal børn med T1D henvises til landets hudlæger pga. eksem under plastrene, der har fastholdt enten en insulinpumpe, et insulininfusionssæt eller en glukosesensor. Eksemet kan være irritativt og forårsaget af enten kemiske irritanter eller den mekaniske hudbelastning, der følger med kontinuerlig brug og gentagen fjernelse af plastre og devices. Meget hyppigt viser det sig imidlertid, at patienterne har udviklet én eller flere kontaktallergier over for indholdsstoffer i enten pumpen, insulininfusionssættet eller glukosesensoren.

Klinisk ses der typisk et rødt, infiltreret eksem under det plaster, der fastholder henholdsvis nålen fra infusionssættet og glukosesensoren til huden (**Figur 1**). Symptomerne er som oftest kraftig kløe i området, men der kan også være smerte, svie eller brændende fornemmelse i huden, og der kan opstå en komplicerende sekundær bakterieinfektion [11]. Patienter med disse symptomer bør henvises til udredning for allergisk kontakteksem med epikutantest.

Undersøgelsen foregår ved, at udvalgte kemiske stoffer i små kamre påsættes huden på ryggen. Efter 48 timer fjernes kamrene, og huden vurderes samme dag og igen på tredje- og syvendedagen for at se, om der er udviklet allergisk eksem over for et eller flere af de kemiske stoffer.

FIGUR 1 / Allergisk kontakteksem hos et barn efter brug af glukosesensor.



Gengivet med tilladelse fra forældrene.

INSULINPUMPER

Der findes såkaldte insulininfusionssæt, der består af et kateter, som fæstnes til huden ved hjælp af et plaster. Over kateteret sidder et plastikkammer, som er koblet til selve insulinpumpen via en plastikslange. Derudover findes der insulinpumper uden slange, hvor selve pumpen fæstnes direkte til huden med et subkutant kateter. Insulinpumpe og infusionssæt skiftes og placeres et nyt sted på huden hver tredje dag.

Berg et al [3] fandt i 2018, at 46,2% af 143 danske børn og unge, der blev behandlet med insulinpumpe, havde haft eksem pga. pumpen eller infusionssættet. I litteraturen er der hos voksne patienter rapporteret om allergisk kontakteksem på grund af epoxy [12], akrylater [13, 14] og nikkel [15] i insulinpumper og infusionssæt. I 2018 blev det første tilfælde af allergisk kontakteksem beskrevet hos et barn efter brug af insulinpumpe [16], og siden er der rapporteret om yderligere 17 tilfælde. De forårsagende allergener var isobornylacrylat, abitol og kolofonium [17-19].

GLUKOSESENSORER

En glukosesensor måler glukosekoncentrationen i interstitialvæsken i subcutis. Den består af en glukosesensortråd, som er et tyndt filament, der bryder huden. Henover sensortråden sidder et plastikkammer, som med et klæbemateriale fæstnes til et specialfremstillet plaster, der holder

glukosesensoren fast til huden, og til denne fæstnes en transmitter. Der findes to systemer: flashglukosemonitorering, hvor blodsukkeret måles efter behov, og sensoren skiftes hver anden uge, samt kontinuerlig glukosemonitorering, hvor sensoren skiftes hver 6.-10. dag. I 2016 rapporteredes det første tilfælde af allergisk kontakteksem efter brug af glukosesensor hos en blot to år gammel pige [20]. Siden er der beskrevet yderligere 54 tilfælde hos børn (kommende dansk studie) [18, 19, 21-26]. I alle de rapporterede tilfælde var de forårsagende allergener akrylater, som oftest isobornylacrylat [19, 22-25] eller ethylcyanoacrylat [20, 21] samt abitol og kolofonium [18, 19, 21, 26].

ALLERGENER

Akrylater er således den hyppigste kendte årsag til allergisk kontakteksem hos børn efter anvendelse af insulinpumpe eller glukosesensor. Akrylater anvendes i limen, der fæstner plastikkammeret til plasteret eller samler plastikdelene i kammeret, hvor det formodes, at akrylatet i limen forbliver uhærdet og siver igennem plasteret. Akrylater er derivater af propensyre, der ofte bruges til fremstillingen af blød plastik, UV-hærdede materialer, kunstige negle, bideskinner, tandproteser og klæbemidler [27]. I uhærdet form kan akrylater være meget allergifremkaldende, og tilstedeværelsen af disse stoffer i medicinsk udstyr er særdeles u hensigtsmæssig.

Kolofonium er et naturprodukt (harpiks), der er udvundet fra nåletræer. Det er et klæbende materiale, som i kemisk modificeret form traditionelt har været anvendt i en lang række produkter, herunder lim og plaster. Det udgøres bl.a. af stoffet abitol, som er allergifremkaldende [28]. De allergifremkaldende egenskaber har været kendt siden 1930'erne eller før, og kolofonium er ikke en komponent, der bør indgå i plastre, der tilsigtes at blive anvendt i lang tid.

BEHANDLING OG FOREBYGGELSE

Udvikling af allergisk kontakteksem er et betydeligt klinisk problem. Børnene er plaget af kløende eksem, og det påvirker både barnets og familiens livskvalitet. Har man først udviklet en kontaktallergi, er den i princippet varig. Den kan dog svækkes med tiden, hvis man er i stand til helt at undgå det pågældende allergen. For børn med T1D er allergi over for indholdsstoffer i plastre eller de anvendte materialer i insulinpumper eller glukosesensorer problematisk, da diabetesbehandlingen er livslang, og der på nuværende tidspunkt ikke findes tilgængelige alternative pumper eller sensorer uden de allergifremkaldende stoffer. Løsningen bliver derfor ofte en sisyfosopgave, hvor eksemet behandles med binyrebarkhormoncreme, og man samtidig sætter insulinpumpen eller glukosesensoren på et nyt hudområde, hvor der også udvikles allergisk kontakteksem. Insulinpumpen/glukosesensoren flyttes igen, og sådan fortsætter det. Man kan forsøge at skærme huden fra et allergifremkaldende plaster ved at anvende

barrierecreme eller en tynd film, men dette er ofte utilstrækkeligt. En anden løsning er at skærme huden med et tyndt hydrokolloidplaster. Dette øger den økonomiske belastning for familien og vanskeliggøres desuden af, at kateteret eller glukosesensortråden skal nå tilstrækkeligt langt ned i huden for at virke, og det kan derfor være svært at få til at fungere optimalt.

Et særligt problem er, at det ofte ikke er muligt fra producenten at få en komplet og detaljeret liste over indholdsstofferne i de anvendte plastre [29]. I de tilfælde kompromitteres både udredningen af barnet og den efterfølgende information, der gives til forældrene og patienten.

Allergisk kontakteksem ved anvendelse af insulinpumper og glukosesensorer hos børn med T1D er ikke blot et stigende problem i Danmark. Der rapporteres løbende om nye tilfælde fra hele verden [29]. Der bør være deklarationspligt – på linje med hvad der gælder for kosmetiske produkter – på plastre, der anvendes medicinsk, således at udredningen af allergi kan foregå optimalt, og man efterfølgende kan se, om det er et produkt, der tåles, uden at man først afprøver det. Internationalt anerkendte forskere har for nylig sat fokus på netop behovet for ny lovgivning på europæisk niveau om fuld deklarationspligt af indholdsstoffer i medicinsk udstyr [29].

Med det stigende antal rapporterede tilfælde af allergisk kontakteksem hos børn med T1D, er der behov for hurtig udvikling af udstyr uden allergifremkaldende stoffer til behandling og monitorering af sygdommen. Det ville være ønskværdigt, at producenterne bestræbte sig på at udvikle udstyr, der ikke indebærer en risiko for udvikling af allergisk kontakteksem, og det er vores håb, at sådanne risikofri insulinpumper, infusionssæt og glukosesensorer inden længe vil være tilgængelige. Alle bivirkninger og komplikationer i forbindelse med brug af insulinpumper og glukosesensorer skal anmeldes til Lægemiddelstyrelsen.

KORRESPONDANCE: *Anne Birgitte Simonsen*. E-mail: anne.birgitte.simonsen@regionh.dk

ANTAGET: 25. februar 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 22. juni 2020

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Allergic contact dermatitis caused by insulin pumps and glucose monitors in children with diabetes

Anne Birgitte Simonsen, Jacob P. Thyssen, Mette Gyldenløve, Anna Korsgaard Berg, Ulrik Fischer Friis, Jannet Svensson, Jeanne Duus Johansen & Claus Zachariae

Ugeskr Læger 2020;182:V08190463

Insulin pump therapy and the use of flash or continuous glucose monitoring in children is increasing. The diabetes devices are attached to the skin for several days to weeks with a strong adhesive, and recently, several cases of allergic contact dermatitis in children caused by components of the adhesive have been reported. In this review, we discuss such problems. The most frequent cause of allergic contact dermatitis is acrylates in the adhesive material, and the problem is serious and calls for rapid development of devices used in the treatment and monitoring of Type 1 diabetes without allergenic agents.

LITTERATUR

1. Svensson J, Cerqueira C, Kjaersgaard P et al. Danish Registry of Childhood and Adolescent Diabetes. *Clin Epidemiol* 2016;8:679-83.
2. Maahs DM, Shalitin S. Diabetes Technology and therapy in the pediatric age group. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:S114-S127.
3. Berg AK, Olsen BS, Thyssen JP et al. High frequencies of dermatological complications in children using insulin pumps or sensors. *Pediatr Diabetes* 2018;19:733-40.
4. Langendam M, Luijf YM, Hooft L et al. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD008101.
5. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M et al. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD009122.
6. Burckhardt MA, Smith GJ, Cooper MN et al. Real-world outcomes of insulin pump compared to injection therapy in a population-based sample of children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018;19:1459-66.
7. Choudhary P, Campbell F, Joule N et al. A type 1 diabetes technology pathway: consensus statement for the use of technology in type 1 diabetes. *Diabet Med* 2019;17:13933.
8. Peeters C, Herman A, Goossens A et al. Allergic contact dermatitis caused by 2-ethyl cyanoacrylate contained in glucose sensor sets in two diabetic adults. *Contact Dermatitis* 2017;77:426-9.
9. Heinemann L, Kamann S. Adhesives used for diabetes medical devices: a neglected risk with serious consequences? *J Diabetes Sci Technol* 2016;10:1211-5.
10. Rustemeyer T, van Hoogstaten IMW, von Blomberg BME et al. Mechanisms of irritant and allergic contact dermatitis. I: Johansen JD, Frosch PJ, Lepoittevin J-P, red. *Contact dermatitis*. 5th ed. Springer, 2011:43-90.
11. Berg AK, Simonsen AB, Svensson J. Perception and possible causes of skin problems to insulin pump and glucose sensor: results from pediatric focus groups. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:566-70.
12. Boom BW, van Driel LM. Allergic contact dermatitis to epoxy resin in infusion sets of an insulin pump. *Contact Dermatitis* 1985;12:280.
13. Busschots AM, Meuleman V, Poesen N et al. Contact allergy to components of glue in insulin pump infusion sets. *Contact Dermatitis* 1995;33:205-6.
14. van den Hove J, Jacobs MC, Tennstedt D et al. Allergic contact dermatitis from acrylates in insulin pump infusion sets. *Contact Dermatitis* 1996;35:108.
15. Corazza M, Scuderi V, Musmeci D et al. Allergic contact dermatitis caused by isobornyl acrylate in a young diabetic patient using a continuous glucose monitoring system (Freestyle Libre). *Contact Dermatitis* 2018;79:320-1.
16. Raison-Peyron N, Mowitz M, Bonardel N et al. Allergic contact dermatitis caused by isobornyl acrylate in

- OmniPod, an innovative tubeless insulin pump. *Contact Dermatitis* 2018;10:12995.
17. Oppel E, Hogg C, Summer B et al. Isobornyl acrylate contained in the insulin patch pump OmniPod as the cause of severe allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2018;79:178-80.
 18. Passanisi S, Lombardo F, Barbalace A et al. Allergic contact dermatitis and diabetes medical devices: 2 clinical cases. *Contact Dermatitis* 2018;79:115-7.
 19. Herman A, Baeck M, de Montjoye L et al. Allergic contact dermatitis caused by isobornyl acrylate in the Enlite glucose sensor and the Paradigm MiniMed Quick-Set insulin infusion set. *Contact Dermatitis* 2019;81:432-7.
 20. Schwensen JF, Friis UF, Zachariae C et al. Sensitization to cyanoacrylates caused by prolonged exposure to a glucose sensor set in a diabetic child. *Contact Dermatitis* 2016;74:124-5.
 21. Aschenbeck KA, Hylwa SA. A diabetic's allergy: ethyl cyanoacrylate in glucose sensor adhesive. *Dermatitis* 2017;28:289-91.
 22. Herman A, Aerts O, Baeck M et al. Allergic contact dermatitis caused by isobornyl acrylate in Freestyle(R) Libre, a newly introduced glucose sensor. *Contact Dermatitis* 2017;77:367-73.
 23. Kamann S, Aerts O, Heinemann L. Further evidence of severe allergic contact dermatitis from isobornyl acrylate while using a continuous glucose monitoring system. *J Diabetes Sci Technol* 2018;12:630-3.
 24. Mine Y, Urakami T, Matsuura D. Allergic contact dermatitis caused by isobornyl acrylate when using the FreeStyle Libre. *J Diabetes Investig* 2019;13:13023.
 25. Mowitz M, Herman A, Baeck M et al. N,N-dimethylacrylamide – a new sensitizer in the FreeStyle Libre glucose sensor. *Contact Dermatitis* 2019;18:13243.
 26. Herman A, Mowitz M, Aerts O et al. Unexpected positive patch test reactions to sesquiterpene lactones in patients sensitized to the glucose sensor FreeStyle Libre. *Contact Dermatitis* 2019;81:354-67.
 27. Christoffers WA, Coenraads PJ, Schuttelaar ML. Two decades of occupational (meth)acrylate patch test results and focus on isobornyl acrylate. *Contact Dermatitis* 2013;69:86-92.
 28. Andersen KE, White IR, Goossens A. Allergens from the European baseline series. I: Johansen JD, Frosch PJ, Lepoittevin J-P, red. *Contact dermatitis*. 5th ed. Springer, 2011:545-90.
 29. Herman A, Goossens A. The need to disclose the composition of medical devices at the European level. *Contact Dermatitis* 2019;81:159-60.