

Hudreaktion ofta orsak till byte av glukossensor eller insulinpump

KORREKT KLASSIFIKATION AV REAKTIONEN MÖJLIGGÖR ANPASSADE RÅD TILL PATIENTEN – VID KONTAKTEKSEM REMITTERAS TILL DERMATOLOG

Josefin Ulriksdotter, doktorand, ST-läkare, hudmottagningen, Helsingborgs lasarett
 ● josefin.ulriksdotter@med.lu.se

Martin Mowitz, PhD, kemist

Magnus Bruze, senior professor, överläkare; samtliga tre ovanstående Yrkes- och miljödermatologiska avdelningen (YMDA), Skånes universitetssjukhus Malmö; institutionen för kliniska vetenskaper i Malmö, Lunds universitet

Magnus Löndahl, docent, överläkare, VE endokrinologi, VO EHRÖ, Skånes universitetssjukhus Lund; institutionen för kliniska vetenskaper i Lund, Lunds universitet

Cecilia Svedman, professor, överläkare, Yrkes- och miljödermatologiska avdelningen (YMDA), Skånes universitetssjukhus Malmö; institutionen för kliniska vetenskaper i Malmö, Lunds universitet

I dag finns omkring 800 000 olika medicintekniska produkter (MTP) på marknaden [1]. De har revolutionerat vården inom så gott som alla medicinska områden, även diabetesvården. Moderna glukossensorer för kontinuerlig blodglukosmätning, CGM (continuous glucose monitoring), och isCGM (kontinuerlig blodglukosmätning med intermittent skanning) samt insulinpumpar är en viktig del av behandlingen av personer med typ 1-diabetes [2]. För barn i Sverige med typ 1-diabetes är produkterna rekommenderad förstahandsbehandling [3]. År 2019 använde över 90 procent av barn och ungdomar i Sverige med typ 1-diabetes CGM eller isCGM, och majoriteten även insulinpump [4]. Bland användarna är patientnöjdheten generellt hög [5]. För regionerna är behandlingen behäftad med en betydande kostnad. För att underlätta värderingen av vilka patienter som har störst nytta av behandlingen samt bidra till ökad jämlikhet i diabetesvården har såväl Socialstyrelsen som Sveriges Kommuner och regioner (SKR) och specialitetsföreningarna framtagit nationella riktlinjer, rekommendationer och vårdprogram för förskrivning av produkterna [3, 6-8].

Insulinpumpar, CGM och isCGM bärs konstant på huden. Med 3-14 dagars intervall byter användaren till en ny likadan produkt som klistras fast på anvisat hudområde. Studier har visat att 60-90 procent av användarna har upplevt hudproblem vid applikationsstället [9-11]. I vissa fall leder besvären till att produkterna måste bytas oftare än vad som rekommenderas [12]. Hudproblem har också rapporterats vara en av de vanligaste orsakerna till att patienterna byter till annan MTP eller avslutar användandet [13].

Klassifikation av hudreaktioner

Korrekt klassifikation av hudreaktionerna möjliggör anpassade råd till patienten. Olika typer av hudreaktioner orsakade av CGM, isCGM och insulinpumpar finns beskrivna - allt ifrån ospecificerade hudutslag, lindriga stickreaktioner, ödem och erytem till kraftigt vätskande eksem [11, 14]. Den vanligast förekommande hudreaktionen är eksem, så kallat kontakteksem [11].

Produkterna kan bidra till uppkomst av eksem på olika sätt. Långvarig ocklusion mot huden, svettning och hudskada när produkten avlägsnas ökar risken för ett irriterat (icke-allergiskt) kontakteksem. Torr hud och atopiskt eksem är andra predisponerande faktorer [15].

I produkterna finns också ämnen som i nära kontakt med huden (beroende på bland annat molekyl-

FAKTA 1. Allergengrupper i produkterna

KOLOFONIUMRELATERADE SUBSTANSER

- Naturharts; finns i kåda från gran och tall
- Klistrande egenskaper
- Utgör i vissa MTP troligen en beståndsdel i klistret som fäster häftan mot huden (Figur 4a)

AKRYLATER

- Används i lim som sammanfogar olika delar av produkterna
- Används i klistret som fäster häftan mot huden (Figur 4a)

ÖVRIGA TILLSATSÄMNINGEN OCH ANTIOXIDATIONSMEDEL

- Ökar hållbarheten hos materialet, förhindrar att det omvandlas eller bryts ned
- Finns i lim och plastmaterial i produkterna (Figur 4)

storlek och polaritet) i olika grad kan penetrera hudbarriären och, om förutsättningar finns, sensibilisera individen. När ett allergiframkallande ämne, efter sensibilisering, på nytt kommer i kontakt med huden uppkommer ett allergiskt kontakteksem (Figur 1-3). I produkterna har flera ämnesgrupper identifierats som kan orsaka kontaktallergi (Fakta 1). Flera kombinationer av allergener - kolofoniumämnen, akrylater, antioxidationsmedel och andra tillsatsämnen - har

HUVUDBUDSKAP

- Kontinuerlig glukosmätning (CGM/isCGM) och insulinpump är vanligt förekommande hjälpmedel i behandlingen av typ 1-diabetes.
- Hudreaktioner är en vanlig orsak till att annan medicinteknisk produkt (MTP) provas eller att behandlingen avslutas.
- Korrekt klassifikation av hudreaktionerna möjliggör anpassade råd till patienten.
- Individer med kontakteksem ska remitteras till yrkes- och miljödermatolog eller dermatolog med intresse för kontaktallergi för utredning.
- När fall av kontaktallergi mot ämnen i produkterna diagnostiseras och rapporteras kan produkterna förbättras på sikt.



Figur 1. Välvagränsat, ilsket rodnat allergiskt kontakteksem hos patient med kontaktallergi mot ett antioxidationsmedel i patientens CGM.



Figur 2. Allergiskt kontakteksem orsakat av ett akrylat i patientens isCGM. Centralt våtskande huderosion där glukossensorn varit placerad. I omgivande hud där förband suttit ses rodnat, papulöst eksem.



Figur 3. Insulinpump med omgivande allergiskt kontakteksem hos patient med kontaktallergi mot ett akrylat i pumpen. Eksem av olika ålder ses där pumpen tidigare varit placerad.

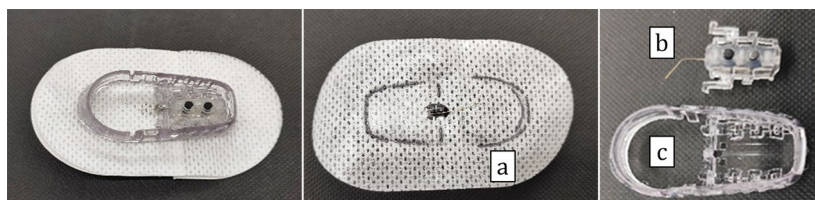
hittats i flera olika produkter [12, 16-24]. Ämnena har i många fall sitt ursprung i det lim som används för att sammanfoga delarna i produkterna och vandrar därifrån till häftan som ligger an mot huden [17]. I andra fall är allergenerna ursprungliga beståndsdelar i häftans klisterdel (Figur 4).

De senaste åren har det skett en kraftig ökning av antalet rapporterade fall av allergiska kontakteksem orsakade av CGM, isCGM och insulinpumpar. Mellan januari 2017 och oktober 2020 utreddes 79 patienter med kontakteksem orsakade av dessa produkter vid Yrkes- och miljödermatologiska avdelningen (YMDA), Skånes universitetssjukhus i Malmö, eller avdelningens filialmottagningar. Hos omkring 60 procent av patienterna har kontaktallergi mot ämnen i MTP påvisats [opubl data; 2021]. Enligt en belgisk studie blev 5,5 procent av alla användare av en vanligt förekommande isCGM remitterade till hudklinik på grund av misstänkt allergiskt kontakteksem under sensorn. Hos 3,8 procent av alla användare kunde kontaktallergi mot ett akrylat i sensorn fastslås [25]. Motsvarande siffror har i andra studier angetts vara 0,7 [26] respektive 4,2 procent [27]. Dessa uppskattningar grundar sig enbart på patienter som remitterats för utredning. Större inventeringsstudier har inte gjorts, och kontaktallergikutredningen i sig behöver standardiseras, varför den faktiska andelen användare som utvecklar kontaktallergi är okänd.

Kliniskt kan irritativa och allergiska kontakteksem inte skiljas åt. Allergiskt kontakteksem måste därför alltid uteslutas hos patienter med hudreaktioner under produkterna.

Utredning och omhändertagande

Anamnes. Vid kontakteksem beskriver patienterna ofta rodnad, besvärande klåda och hudutslag (ibland våtskande) där deras MTP varit placerad. Tiden från exponering för en MTP till uppkomst av hudreaktioner kan vara vägledande i diagnostiken [28]. Ett allergiskt kontakteksem orsakat av MTP debuterar efter i genomsnitt 6 månaders användning [12, 26] för att därefter recidivera inom ett par dagar vid förnyad



Figur 4. En glukossensor/CGM som består av a) häfta med klisterdel som fäster produkten mot huden, b) sensor och c) plasthölje. Vid användning fästs en sändare i plasthöljet på denna typ av sensor (se Figur 1).

användning av samma produkt (eller annan produkt som innehåller samma ämne). Eksemet tenderar att återkomma vid varje ny exponering för ämnet och successivt förvärras med tiden. Vid irritativa kontakteksem är tiden från att produkten applicerats till att eksem uppkommer väsentligen densamma vid första användningen som vid upprepad exponering.

Många av patienterna har redan använt flera MTP och kan ha utvecklat flera kontaktallergier. Historik kring användning av olika MTP och hudreaktioner mot dessa är vägledande för vilka ämnen som bör testas och för bedömning av den kliniska relevansen av påvisade kontaktallergier. Har patienten behövt avsluta användningen av sin MTP på grund av hudreaktioner? Har varje CGM, isCGM och insulinpump kunnat sitta kvar på huden hela den rekommenderade behandlingstiden trots hudreaktioner? Behandlingar som provats samt deras effekt bör också efterfrågas.

Status. Hudreaktionernas morfologi, utbredning och lokalisation beskrivs i förhållande till vilken del av patientens MTP de ligger an mot [29]. Irritativa kontakteksem ses begränsade till det hudområde som har kontakt med produkten. Allergiska kontakteksem kan sprida sig utanför detta område.

Kontaktallergologisk utredning. De individer som utvecklar kontakteksem under sin insulinpump, CGM eller isCGM bör utredas för misstänkt kontaktallergi,

det vill säga epikutantestas. Detta görs med fördel hos yrkes- och miljödermatolog eller dermatolog med särskilt intresse för denna typ av utredning.

Eftersom majoriteten av allergenerna i produkterna inte ingår i »svensk basserie« (den rutintestning som görs på hudklinik) krävs även riktad testning för de ämnen produkterna innehåller. MTP behöver inte

»En sådan mer omfattande riktad testning är i dag tillgänglig enbart genom det nätverk som finns för medarbetare som arbetar med yrkes- och miljödermatologiska patienter ...«

innehållsdeklarerar; alla allergener i produkterna är inte kända och nya kan tillkomma i samband med att produkterna utvecklas. Därför bör testning genomföras också med den unika MTP som patienten använder samt om möjligt med ultraljudsextrakt av produkten [28]. Extraktet kan i sin tur analyseras för att identifiera nya möjliga allergener som testningen bör kompletteras med och för att undersöka om den MTP som används innehåller de allergener som testningen påvisar allergi mot (då vet man att produkten ska undvikas). En sådan mer omfattande riktad testning är i dag tillgänglig enbart genom det nätverk som finns för medarbetare som arbetar med yrkes- och miljödermatologiska patienter (Svenska sällskapet för arbets- och miljödermatologi, SSAMD). En nationellt jämlik vård vore naturligtvis önskvärd även i Sverige, speciellt vid besvär relaterade till nya kontaktallergener.

Behandling och rekommendationer. Genom en så fullständig kontaktallergologisk utredning som möjligt kan korrekt diagnos ställas och individuellt anpassade råd ges till patienten.

Patienter med irriterande (icke-allergiskt) kontakteksem bör rekommenderas mjukgörande kräm och vid behov topikala kortikosteroider.

För att ett allergiskt kontakteksem ska läka ut behöver exponeringen för bakomliggande allergen upphöra eller markant reduceras. De individer med diabetes som genomgår kontaktallergologisk utredning på grund av kontakteksem under sin CGM, isCGM eller insulinpump har inte sällan flera kontaktallergier mot ämnen i produkterna [12, 22]. Med dagens kunskap kan patienter sensibiliserade mot ämnen i MTP ibland få råd om alternativa produkter där de ämnen patienten är allergisk mot inte ingår. Många av produkterna innehåller delvis samma allergener. Att testa alternativa insulinpumpar, CGM eller isCGM utan vetskap om vilka kontaktallergier patienten har medför risk för fortsatt allergenexponering även efter produktbyte. De allergener som har relaterats till användning av MTP inom diabetesvården finns dessutom i andra MTP (infusionsset, PVK och omläggingsmaterial) [30], kosmetika, material för konstgjorda naglar, inom industrin och i växter. Sensibiliserade patienter

behöver informeras om hur de kan undvika kontakt med ämnena och därmed förebygga uppkomst av eksem.

Patientens egen tolerans för obehagen och bekvämligheten med respektive MTP avgör om och när byte till annan alternativ produkt görs. Byte till annan MTP rekommenderas på grund av att fortsatt användning med (recidiverande) kontakteksem ger ökad risk för sensibilisering.

Många patienter vill dock inte sluta använda sin CGM, isCGM eller insulinpump trots kontakteksem. Ett fåtal studier har undersökt effekten av såväl barriärlösningar som hydrokolloidplattor som ett skydd mellan produkten och huden. Dessa produkter - som i sig själva är MTP - kan provas men har sällan rapporterats leda till symtomfrihet [25, 31]. Det är heller inte undersökt i vilken omfattning produkterna kan hindra allergenerna från att penetrera ned till huden. Dessutom kan hydrokolloidplattor och barriärlösningar innehålla allergiframkallande akrylater och kolofonium och därmed i sig själva ge upphov till ytterligare kontaktallergier [32-35].

Samarbete krävs för att göra skillnad

När fler patienter remitteras för utredning och utreds korrekt konstateras fler fall av kontaktallergi. I takt med en ökad rapportering om denna problematik ökar också incitamenten för primär- och sekundärpreventiva åtgärder. Fall av kontakteksem som bedöms vara orsakade av en MTP ska anmälas till produktens svenska distributör samt till Läkemedelsverket (som är tillsynsmyndighet för MTP). När mer säkra uppskattningar av prevalens av kontakteksem och kontaktallergi mot ämnen i produkterna föreligger, kan Läkemedelsverket och regulatoriska instanser i EU införa restriktioner avseende allergener i MTP. Krav kan också ställas på tillverkarna att anpassa produkternas innehåll. Efter rapportering av ett antal fall av kontaktallergi mot ett akrylat i en vanligt förekommande isCGM har tillverkaren förmedlat att ämnet avlägsnats från produkten [36]. När allergener avlägsnas från produkterna kan förhoppningsvis risken för att användarna blir allergiska minska och de som blivit allergiska använda produkten igen. Dock introduceras vid modifikation av produkterna nya

»När de väl kommer för kontaktallergologisk utredning har de ofta bytt CGM/isCGM och insulinpump flera gånger och redan utvecklat flera kontaktallergier ...«

ämnen som potentiellt också kan ge upphov till kontaktallergi [24]. Genom en nationell uppföljning av patientgruppens besvär kan underlag för regelverk och förbättrade uppköpsrutiner sannolikt påskyndas.

Det finns ett behov av att standardisera klassifikation, utredning, behandling och rapportering av hudreaktioner mot MTP. Genom ett multidisciplinärt

samarbete mellan diabetesmottagning och hudmottagning med yrkes- och miljödermatologisk eller kontaktallergologisk kompetens möjliggörs en skräddarsydd utredning av och rådgivning till patienterna. Dessa moderna produkter är en viktig del av behandlingsarsenalen vid typ 1-diabetes, inte minst hos barn. När de väl kommer för kontaktallergologisk utredning har de ofta bytt CGM/isCGM och insulinpump flera gånger och redan utvecklat flera kontaktallergier. Detta understryker vikten av ett förbättrat samarbete mellan olika delar av vården inklusive enheter som upphandlar MTP, tillverkare av produkterna, myndighet och patientorganisationer. Kontaktallergier är permanenta och kan ackumuleras genom åren, och dessa barn är i behov av fortsatt användning av produkterna, förmodligen under resten av sitt liv. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Magnus Bruze är medlem i expertpanelen Expert Panel for Fragrance Safety.

● Thanisorn Sukakul, Malmö, har bidragit med databearbetning.

Citera som: *Läkartidningen. 2021;118:21046*

SUMMARY

Management of patients with skin reactions to glucose sensors and insulin pumps

From 2017-2020, 79 patients were investigated at the Department of Occupational and Environmental Dermatology in Malmö, Sweden due to skin reactions to glucose sensors and insulin pumps. In about 60% of patients, an underlying contact allergy to medical device-related allergens was found. In order to diagnose possible underlying contact allergy and establish a correct diagnosis, patients with skin reactions to medical devices should be patch tested with allergens contained in the products as well as with the Swedish baseline series. Following adequate evaluation, patients can be properly advised on how to avoid relevant allergens – in the medical devices as well as other products. The diagnostic workup and advices to affected patients are hampered by the fact that the content of the devices is not declared. Cases of contact allergy to substances in the products should be reported to the Swedish Medical Products Agency and the manufacturer. Device content can then be modified to remove known allergens from the products.

REFERENSER

- Läkemedelsverket. Medicinteknik. Använda. 30 okt 2019 [citerat 21 okt 2020]. <https://www.lakemedelsverket.se/sv/medicinteknik/anvanda>
- Nationella diabetesregistret. Årsrapport 2019.
- Barn med typ 1-diabetes. Nationellt vårdprogram för behandling med insulinpump och kontinuerlig glukosmätning. Sveriges Kommuner och Landsting, Nationella arbetsgruppen för diabetes; 2018.
- Swediabkids. Årsrapport 2019.
- Fokkert M, van Dijk P, Edens M, et al. Improved well-being and decreased disease burden after 1-year use of flash glucose monitoring (FLARE-NL4). *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019;7:e000809.
- Nationella riktlinjer för diabetesvård. Stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2018. Artikelnr 2018-10-25.
- Svensk förening för pediatrik endokrinologi och diabetes. Riktlinjer för insulinpump för barn och ungdomar med T1DM. Maj 2015 [citerat 27 nov 2020]. https://endodiab.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/9/2015/03/VP_pump-barn-T1DM.pdf
- Svensk förening för pediatrik endokrinologi och diabetes. Glukosmätning vid insulinbehandlad diabetes hos barn. 24 okt 2017 [citerat 27 nov 2020]. https://endodiab.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/9/2015/03/VP_glukosmatning-barn_171024.pdf
- Rigo RS, Levin LE, Belsito DV, et al. Cutaneous reactions to continuous glucose monitoring and continuous subcutaneous insulin infusion devices in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;1932296820918894.
- Berg AK, Olsen BS, Thyssen JP, et al. High frequencies of dermatological complications in children using insulin pumps or sensors. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(4):733-40.
- Berg AK, Norgaard K, Thyssen JP, et al. Skin problems associated with insulin pumps and sensors in adults with type 1 diabetes: a cross-sectional study. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(7):475-82.
- Ulriksdotter J, Svedman C, Bruze M, et al. Contact dermatitis caused by glucose sensors - 15 adult patients tested with a medical device patch test series. *Contact Dermatitis.* 2020;83(4):301-9.
- Asarani NAM, Reynolds AN, Boucher SE, et al. Cutaneous complications with continuous or flash glucose monitoring use: systematic review of trials and observational studies. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14(2):328-37.
- Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, et al. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;388(10057):2254-63.
- Tan CH, Rasool S, Johnston GA. Contact dermatitis: allergic and irritant. *Clin Dermatol.* 2014;32(1):116-24.
- Hamnerius N, Mowitz M. Intense skin reaction to a new glucose monitoring and insulin pump system. *Contact Dermatitis.* 2020;83(6):524-27.
- Herman A, Aerts O, Baeck M, et al. Allergic contact dermatitis caused by isobornyl acrylate in Freestyle Libre, a newly introduced glucose sensor. *Contact Dermatitis.* 2017;77(6):367-73.
- 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(6):432-7.
- 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;79(2):76-80.
- Mowitz M, Herman A, Baeck M, et al. N,N-dimethylacrylamide - a new sensitizer in the Freestyle Libre glucose sensor. *Contact Dermatitis.* 2019;81(1):27-31.
- 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(6):426-9.
- Svedman C, Bruze M, Antelmi A, et al. Continuous glucose monitoring systems give contact dermatitis in children and adults despite efforts of providing less «allergy-prone» devices: investigation and advice hampered by insufficient material for optimized patch test investigations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(3):730-7.
- Mowitz M, Fornander L, Hosseiny S, et al. Patch testing with isobornyl acrylate in 16 Swedish patients with contact dermatitis from glucose sensors and/or insulin pumps. *Acta Dermatol Venereol.* 2019;99(13):1286-7.
- Svedman C, Ulriksdotter J, Lejdning T, et al. Changes in adhesive ingredients in continuous glucose monitoring (CGM) systems may induce new contact allergy pattern? *Contact Dermatitis.* 2021;84(6):439-46.
- Pyl J, Dendooven E, Van Eekelen I, et al. Prevalence and prevention of contact dermatitis caused by Freestyle Libre: a monocentric experience. *Diabetes Care.* 2020;43(4):918-20.
- Hyry HSI, Liippo JP, Virtanen HM. Allergic contact dermatitis caused by glucose sensors in type 1 diabetes patients. *Contact Dermatitis.* 2019;81(3):161-6.
- Herman A, Darrigade AS, Montjoye L, et al. Contact dermatitis caused by glucose sensors in diabetic children. *Contact Dermatitis.* 2019;82(2):105-11.
- Ulriksdotter J, Mowitz M, Svedman C, et al. Patch testing and diagnosis when suspecting allergic contact dermatitis from medical devices. *Contact Dermatitis.* 2020;83(4):333-5.
- Freckmann G, Buck S, Waldenmaier D, et al. Skin reaction report form: development and design of a standardized report form for skin reactions due to medical devices for diabetes management. *J Diabetes Sci Technol.* Epub 22 mar 2020. doi: 10.1177/1932296820911105.
- Malinauskiene L, Slekyte G, Mowitz M, et al. Allergic contact dermatitis caused by isobornyl acrylate in two patients treated for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Contact Dermatitis.* 2020;83(2):170-1.
- Aerts O, Herman A, Mowitz M, et al. Isobornyl acrylate. *Dermatitis.* 2020;31(1):4-12.
- Garval E, Plee J, Lesage C, et al. Frequency of contact sensitization to modern dressings used to treat chronic leg ulcer [artikel på franska]. *Ann Dermatol Venereol.* 2018;145(5):339-46.
- Cressey BD, Belum VR, Scheinman P, et al. Stoma care products represent a common and previously underreported source of peristomal contact dermatitis. *Contact Dermatitis.* 2017;76(1):27-33.
- Al-Niaimi F, Beck M, Almaani N, et al. The relevance of patch testing in peristomal dermatitis. *Br J Dermatol.* 2012;167(1):103-9.
- Mestach L, Huygens S, Goossens A, et al. Allergic contact dermatitis caused by acrylic-based medical dressings and adhesives. *Contact Dermatitis.* 2018;79(2):81-4.
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Alert to users of Freestyle Libre flash glucose monitoring system regarding skin reactions to sensor adhesive. 29 jan 2019 [citerat feb 2020]. <https://www.gov.uk/government/news/alert-to-users-of-freestyle-libre-flash-glucose-monitoring-system-regarding-skin-reactions-to-sensor-adhesive>