

Allergisch contacteczeem op medische hulpmiddelen voor diabetespatiënten

Anne Herman

Dienst dermatologie,
Cliniques universitaires St-Luc, Brussel

Sinds een tiental jaar bestaan er meerdere medische hulpmiddelen voor diabetespatiënten waarmee ze hun glykemie beter kunnen controleren. We denken daarbij aan glucosesensoren (ter vervanging van zelfcontrole van de glykemie met strips) en insulinepompen. Met die nieuwe technieken kunnen patiënten beter worden gevolgd en kunnen complicaties zoals hypoglykemie en diabetische ketoacidose worden vermeden.

Sinds hun invoering in de jaren zeventig zijn enkele bijwerkingen gemeld zoals hematomen en infecties. De laatste 5 jaar worden echter vooral gevallen van irritatie en allergisch contacteczeem in de literatuur gerapporteerd.

Een van de grootste problemen bij dat allergisch contacteczeem is dat het in de meeste gevallen moeilijk is om informatie te verkrijgen over de juiste samenstelling van die sensoren. Er wordt geen volledige informatie over de juiste samenstelling van die toestelletjes geleverd en de firma's werken niet goed mee, wat de behandeling van patiënten vertraagt. Daarom zijn aanvullende chemische analyses vereist zoals chromatografie. Met dergelijke analyses kunnen verschillende componenten van glucosesensoren en insulinepompen worden onderscheiden en kan zo een component die al bekend staat in een database worden geïdentificeerd. De volledige samenstelling kunnen we met die techniek dus niet bepalen (het kan gebeuren dat bepaalde stoffen niet in de databases zitten) en ook kan een component, en dus een allergeen, worden gemist.

Door middel van chromatografie konden echter toch al meerdere allergenen worden aangetoond in die medische hulpmiddelen. Sommige veroorzaken vaker contactallergie. In dit artikel beschrijven we de frequentste allergenen.

Isobornylacrylaat

Isobornylacrylaat (IBOA) is een hars dat in veel producten wordt gebruikt, zoals inkt, vloerbekleding, lijm en verf. De eerste gevallen van allergische contactdermatitis door IBOA zijn gerapporteerd in 1995. Het betrof twee diabetespatiënten met een allergisch contacteczeem veroorzaakt door een insulinepomp. IBOA was een van de bestanddelen in de lijm waarmee de naald aan de plastic huls was bevestigd (1). Jaren later, in 2017, heeft de glucosesensor FreeStyle® Libre (Abbott Diabetes Care) een groot aantal gevallen van eczeem veroorzaakt. Bij allergologisch onderzoek bij meerdere patiënten kon geen relevant allergeen worden aangetoond. IBOA werd uitgetest bij een patiënt met een allergisch contacteczeem op die glucosesensor aan de Universiteit van Antwerpen. Daarna werden 13 patiënten met een allergisch contacteczeem op hetzelfde toestel getest op dat allergeen (in Brussel, Leuven en Antwerpen) en het resultaat was altijd positief (2). Vervolgens hebben we chemische analyses met gaschromatografie

plus massaspectrometrie uitgevoerd, die de aanwezigheid van IBOA in de sensor hebben bevestigd. IBOA was dus verantwoordelijk voor het eczeem (2).

In mei 2019 heeft het ANSM (*Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*) een verandering van de samenstelling van die sensor aangekondigd (3). Volgens de firma bevatten alle sensoren met een uiterste gebruiksdatum na 20 april 2020 en de tweede generatie van het systeem (geconnecteerd met een mobiele telefoon) geen IBOA en DMAA meer.

Er zijn echter nieuwe chromatografische analyses uitgevoerd op glucosesensoren met uiterste gebruiksdatum > 20 april 2020 waarbij toch IBOA is aangetoond, weliswaar in kleine hoeveelheid (concentratie 100x kleiner dan in de voordien geanalyseerde sensor, niet-gepubliceerde gegevens). In april 2021 is de glucosesensor van de tweede generatie in België in de handel gebracht. Patiënten die overgevoelig waren voor IBOA, hebben opnieuw reacties vertoond bij het eerste contact. Dat laat vermoeden dat ook die sensor IBOA bevat.

Zeer snel nadat wij hadden ontdekt dat IBOA het allergeen in de FreeStyle® Libre is, zijn in veel andere Europese landen gevallen van allergisch contacteczeem op dat toestel waargenomen (Italië [4], Portugal [5], Spanje [6]), maar ook in de Verenigde Staten (7) en Japan (8). Het was een echte epidemie geworden. De *American Contact Dermatitis Society* heeft IBOA in 2020 'uitgeroepen' tot het allergeen van het jaar. De FreeStyle® Libre, een zeer gebruiksvriendelijk medisch hulpmiddel dat op grote schaal wordt gebruikt, is echter niet het enige dat IBOA bevat. De stof is ook teruggevonden in andere glucosesensoren zoals die van het merk Enlite® (Medtronic MiniMed) (9) en zeer onlangs ook in de glucosesensor Medtrum® A6 TouchCare (Medtrum Technologies) (10). Recent is ook IBOA ontdekt in de kleefpleister van de nieuwe versie van de glucosesensor Dexcom G6® (11).

Een insulinepomp, of beter gezegd een insulinepomppkit, dient insuline subcutaan toe via een katheter. De kit wordt met kleefpleisters op de huid gehouden, maar die kunnen een allergisch contacteczeem veroorzaken. Er zijn al gevallen gerapporteerd in 1995 (1), maar onlangs is IBOA ook teruggevonden in de insuline-infuuskit Paradigm® MiniMed Quick-Set (9) en in de insulinepomp Omnipod® (Insulet Corporation) (12-14) en de pleister van het insulinepompsysteem Medtrum® A6 TouchCare (Medtrum Technologies, China) (10).

Dimethylacrylamide

Bij chromatografie is nog een ander potentieel allergeen geïdentificeerd, namelijk N,N-dimethylacrylamide (DMAA) (15), eveneens een lijmderivaat. We hebben 7 patiënten met een eczeem als gevolg van de glucosesensor FreeStyle® Libre getest op DMAA. Alle patiënten zijn positief gebleken. We raden dan ook aan om DMAA te testen bij vermoeden van een allergisch contacteczeem op medische hulpmiddelen.

Andere allergenen

In 2016 is ethylcyanoacrylaat gevonden in de glucosesensor Platinum G4® Dexcom (Dexcom). Gezien de vele reacties op dat toestel heeft de fabrikant de samenstelling van de kleefstof in augustus 2016 veranderd: geen ethylcyanoacrylaat meer en een thermisch proces om de lijm aan de transmitter te bevestigen (16). Ethylcyanoacrylaat is onlangs ook teruggevonden in de glucosesensor Medtrum® A6 TouchCare (Medtrum Technologies) (10).

Het is belangrijk om op te merken dat er nog andere allergenen zijn teruggevonden in die medische hulpmiddelen zoals methyldehydroabietaat en colofonium (10, 17), maar er worden minder gevallen gerapporteerd. Colofonium is ook teruggevonden in de glucosesensor van Enlite® (Medtronic MiniMed) (9) en onlangs in de glucosesensor Medtrum® A6 TouchCare (Medtrum Technologies) (10).

Recent is een acrylaat en meer bepaald methyleenmonoacrylaat (tert-butylmethylfenol) teruggevonden in de glucosesensor Medtrum® A6 TouchCare (18).

Concomitante reacties

Er zijn zeldzame gevallen van concomitante overgevoeligheid voor acrylaten gerapporteerd. Die acrylaten worden echter niet teruggevonden in die medische hulpmiddelen. Het gaat met name om ethylacrylaat, hydroxyethylacrylaat (2) en acrylzuur (4). Bij meerdere patiënten is overgevoeligheid voor fenoxylethylacrylaat (PEA) vastgesteld (19), meer bepaald als gevolg van de aanwezigheid van IBOA (als onzuiverheid) in het materiaal voor de pleistertest.

44% tot 62% van de patiënten is tevens overgevoelig voor sesquiterpeenlacton-mix (SLM) (19, 20), een plantenmengsel in de Europese standaardbatterij. Geen enkele van die patiënten heeft klinisch relevante letsels

vertoond op of is ooit in contact geweest met die stoffen. Bij chromatografische analyse zijn geen sesquiterpenen teruggevonden in de glucosesensor. Hoewel IBOA en de bestanddelen van SLM chemisch niet dezelfde driedimensionale homologie vertonen, is de mogelijkheid van kruisreactiviteit niet volledig uitgesloten. Preliminair resultaten van analyses van moleculaire modellen lijken die hypothese zelfs bij te treden (niet-gepubliceerde resultaten). Ook een test die het team van Antwerpen bij een patiënte heeft uitgevoerd, lijkt te wijzen op kruisreactiviteit. De patiënte vertoonde een overgevoelighedsreactie op SLM aangebracht op een zone van de huid die eerder was getest en overgevoelig bleek te zijn voor IBOA. Bij een eerdere test was de reactie op SLM zwak of twijfelachtig (21).

Allergie versus irritatie

De patiënten vertonen klinisch ringvormige erytheemvlekken onder het medisch hulpmiddel (**Figuur 1**). Klinisch kan niet altijd het onderscheid worden gemaakt tussen irritatiedermatitis en allergisch contacteczeem. Bij 32% van de patiënten met een vermoeden van allergisch contacteczeem hebben we geen reactie kunnen aantonen op de belangrijkste bovenvermelde en dus geteste allergenen (22). Bij die patiënten is dan een diagnose van irritatiedermatitis gesteld. We kunnen echter niet uitsluiten dat er misschien een allergeen niet is geïdentificeerd bij chromatografie en dus ook niet bij die patiënten is uitgetest. Voorzichtigheid blijft dus geboden. In geval van een irritatiedermatitis kunnen de symptomen verbeteren door een emolliens aan te brengen gedurende enkele dagen voor plaatsing van het medisch hulpmiddel.

Allergologische evaluatie

Om een diagnose van allergische contactdermatitis te bevestigen, moet men een allergologische evaluatie verrichten met de Europese standaardbatterij, de batterij van lijm en plastics, acrylaten en ook IBOA en DMAA. Gelukkig brengt Chemotechnique (Vellinge, Zweden) IBOA sinds 2019 in de handel als allergeen voor een pleistertest in een concentratie van 0,1%. Sommige auteurs raden echter aan de test uit te voeren met een hogere concentratie, meer bepaald 0,3%, om fout-negatieve uitkomsten met de concentratie van 0,1% te vermijden (23). DMAA is niet te verkrijgen via Chemotechnique, maar wel via Sigma-Aldrich (Overijse, België) (bereiding

Figuur 1:

Ringvormige eczeemvlek veroorzaakt door de glucosesensor FreeStyle® Libre.



0,1% in vaseline). Het is ook raadzaam een stuk van het medisch hulpmiddel te testen.

Behandeling

Gesensibiliseerde patiënten moeten contact met het allergeen mijden. Medische hulpmiddelen die sensibiliserende stoffen bevatten, kunnen niet worden aanbevolen als veilig alternatief. In de praktijk kan een aantal patiënten dat door de FreeStyle® Libre overgevoelig is geworden voor IBOA, toch andere medische hulpmiddelen die IBOA bevatten, verdragen zonder huidreactie. Waarschijnlijk komt dat doordat de IBOA-concentratie lager is dan in de FreeStyle Libre (eerste generatie), maar misschien ook door immuuntolerantie.

Een alternatief is de Eversense® XL (Roche), waarbij de sensor subcutaan wordt ingeplant voor een periode van 6 maanden en de uitzender/transmitter op de huid wordt vastgemaakt met een siliconenpleister (zonder acrylaat volgens de fabrikant). Bij chromatografische analyse zijn geen sporen van IBOA in het medisch hulpmiddel teruggevonden (24). Volgens de fabrikant zou de sensor hydroxyethylmethacrylaat (HEMA) of polymethacrylaatmethyl (PMMA) bevatten. Het is dan ook belangrijk eerst overgevoeligheid voor HEMA en PMMA uit te sluiten. Sommige patiënten vinden dat toestel overigens invasiever.

Een interessant, maar slechts tijdelijk alternatief is het aanbrengen van een hydrocolloïdverband tussen de huid en de glucosesensor

om direct contact met het allergeen te vermijden (25-27). Bij meerdere patiënten die overgevoelig waren voor IBOA, is het aanbrengen van twee of drie Hansaplast™-verbanden (Beiersdorf, Hamburg, Duitsland) of Cutimed™ Hydro B-verbanden (BSN, Hamburg, Duitsland) doeltreffend gebleken (28).

Verbanden of sprays die op de huid worden aangebracht als interface, kunnen echter weer andere allergenen bevatten zoals colofonium (27), acrylaten en iso-octaan, een stof die ook kan irriteren (29). Het aanbrengen van een huidbarrière of verband kan bovendien invloed hebben op de prestaties van het toestel (30). Onlangs is aangetoond dat irritatie van de huid kan worden voorkomen door een corticosteroïd (fluticasonpropionaat) aan te brengen voor insertie van de sensor (31). Continu gebruik van topische corticosteroïden of gebruik onder een oclusief verband kan echter huidatrofie veroorzaken.

Conclusie

Medische hulpmiddelen hebben de levenskwaliteit van diabetespatiënten zeker verbeterd, in het bijzonder dankzij glucosesensoren en insulinepompen. Maar sinds ze op de markt zijn, zijn er ook al heel wat gevallen van allergisch contacteczeem gerapporteerd. Bij gebrek aan beschrijving van een informatie over de samenstelling van die toestelletjes zijn we verplicht om aanvullende analyses uit te voeren om de oorzakelijke allergenen op te sporen. Belangrijke allergenen zijn alvast IBOA, DMAA, colofonium en ethylcyanoacrylaat. Door de ontwikkeling van nieuwe toestellen komen daar echter nog minder frequente allergenen bij. Het is dus uiterst belangrijk dat de Europese wetgeving over medische hulpmiddelen wordt aangepast, zodat we de volledige samenstelling kennen om die patiënten beter te kunnen behandelen. ■

Referenties

1. Busschots AM, Meuleman V, Poesen N, et al. Contact allergy to components of glue in insulin pump infusion sets. *Contact Dermatitis*. 1995;33(3):205-6.
2. 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.
3. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Mise à disposition de dispositifs FreeStyle Libre avec des capteurs modifiés - Point d'Information. May 2019. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mise-a-disposition-de-dispositifs-FreeStyle-Libre-avec-des-capteurs-modifies-Point-d-Information> (last accessed April 2021).
4. 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(5):320-1.
5. Queirós CS, Alexandre MI, Garrido PM, et al. Allergic contact dermatitis to IBOA in FreeStyle Libre: Experience from a tertiary care Portuguese hospital. *Contact Dermatitis*. 2020;83(2):154-7.
6. Vidal-Albareda C, Yelmo-Valverde R, Solórzano-Zepeda C, et al. Prevalence of contact dermatitis to glucose sensors in pediatric population and the main allergens involved. *Contact Dermatitis*. 2020;83(1):47-9.
7. DeKoven JG, Shear NH. Cutaneous contact allergy to a glucose monitor. *Cmaj*. 2020;192(11):E286.
8. Mine Y, Urakami T, Matsuura D. Allergic contact dermatitis caused by isobornyl acrylate when using the FreeStyle(R) Libre. *J Diabetes Investig*. 2019;10(5):1382-4.
9. 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.
10. Hammerius N, Mowitz M. Intense skin reaction to a new glucose monitoring and insulin pump system. *Contact Dermatitis*. 2020;83(6):524-7.
11. 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.
12. Oppel E, Högg 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(3):178-80.
13. 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 Derm Venereol*. 2019;99(13):1286-7.
14. 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.
15. 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.
16. Gisin V, Chan A, Welsh JB. Manufacturing Process Changes and Reduced Skin Irritations of an Adhesive Patch Used for Continuous Glucose Monitoring Devices. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12(3):725-6.
17. Passanisi S, Lombardo F, Barbalace A, et al. Allergic contact dermatitis and diabetes medical devices: 2 clinical cases. *Contact Dermatitis*. 2018;79(2):115-7.
18. Svedman C, Ulriksdotter J, Lejdning T, et al. Changes in adhesive ingredients in continuous glucose monitoring systems may induce new contact allergy pattern. *Contact Dermatitis*. 2021 Jan. doi: 10.1111/cod.13781. Online ahead of print.
19. Dendooven E, Foubert K, Goossens A, et al. Concomitant positive patch test reactions in FreeStyle®-allergic patients sensitized to isobornyl acrylate. *Contact Dermatitis*. 2021;84(3):166-74.
20. 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(5):354-67.
21. Dendooven E, Dirinck E, Foubert K, et al. 'Re-testing' suggests that cosensitizations to isobornyl acrylate and sesquiterpene lactones may be due to cross-reactivity. *Contact Dermatitis*. 2021.
22. Herman A, de Montjoye L, Baeck M. Adverse cutaneous reaction to diabetic glucose sensors and insulin pumps: Irritant contact dermatitis or allergic contact dermatitis? *Contact Dermatitis*. 2020;83(1):25-30.
23. 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.
24. Oppel E, Kamann S, Heinemann L, et al. The implanted glucose monitoring system Eversense: An alternative for diabetes patients with isobornyl acrylate allergy. *Contact Dermatitis*. 2020;82(2):101-4.
25. Shinkawa E, Washio K, Tatsuoka S, et al. A case of contact dermatitis caused by isobornyl acrylate in FreeStyle Libre: The usefulness of film-forming agents. *Contact Dermatitis*. 2019;81(1):56-7.
26. Hyry HSI, Lippo JP, Virtanen HM. Allergic contact dermatitis from glucose sensors in type 1 diabetes patients. *Contact Dermatitis* 2019;81(3):161-6.
27. Huang C, DeKoven J. An unexpected source of glucose monitor-associated allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2021;Feb. doi: 10.1111/cod.13815. Online ahead of print.
28. Kamann S, Oppel E. Hydrocolloid blister plaster decreases allergic contact dermatitis to Freestyle libre and isobornyl acrylate. *Contact Dermatitis*. 2019;81(5):380-1.
29. Goossens A, Huygens S, Gilissen L. Irritant reactions to leave-on cosmetic and other products. *Contact Dermatitis*. 2020;82(4):227-8.
30. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. FreeStyle Libre flash glucose sensor – Use of barrier methods to reduce skin reactions to the sensor adhesive (MDA/2019/003). <https://www.gov.uk/drug-device-alerts/freestyle-libre-flash-glucose-sensor-use-of-barrier-methods-to-reduce-skin-reactions-to-the-sensor-adhesive-mda-2019-003>. (last accessed March 2021).
31. Paret M, Barash G, Rachmiel M. 'Out of the box' solution for skin problems due to glucose-monitoring technology in youth with type 1 diabetes: real-life experience with fluticasone spray. *Acta Diabetol*. 2020;57:419-24.