
Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Relevanz von Hautreaktionen unter Nutzung von CGM Sensoren dreier Hersteller bei
Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Antonia Abel
aus Weilburg

Mainz, 2021

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Knuf

2. Gutachter: Dr. Fremerey

Tag der Promotion: 06.12.2022

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	I
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	IV
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	V
TABELLENVERZEICHNIS.....	VI
1 EINLEITUNG	1
2 LITERATURDISKUSSION.....	4
2.1 DIABETES MELLITUS TYP 1 BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN	4
2.2 PRÄSENTATION UND DIAGNOSTIK DES T1D BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN.....	4
2.3 KOMPLIKATIONEN UND FOLGEERKRANKUNGEN DES T1D BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN.....	5
2.4 BESONDERHEITEN IN DER THERAPIE DES T1D BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN.....	7
2.5 CGM- THERAPIE MIT SENSOREN ZUR KONTINUIERLICHEN GLUKOSEMESSUNG.....	9
2.6 SENSORUNTERSTÜTZTE PUMPENTHERAPIE	12
2.7 CLOSED-LOOP	13
2.8 GEGENÜBERSTELLUNG DER SENSOREN ZUR KONTINUIERLICHEN GLUCOSEMESSUNG VON MEDTRONIC, ABBOTT UND DEXCOM	14
2.9 KONTAKTEKZEM	18
2.10 HAUTREAKTIONEN UNTER NUTZUNG VON SENSOREN ZUR KONTINUIERLICHEN GLUCOSEMESSUNG 20	
2.11 MÖGLICHE KONTAKTALLERGENE IN SENSORUNTERSTÜTZTER PUMPENTHERAPIE	21
2.12 THERAPIEOPTIONEN BEI ALLERGISCHER KONTAKTDERMATITIS.....	23
2.13 THERAPIEOPTIONEN BEI IRRITATIVER KONTAKTDERMATITIS IM RAHMEN EINER SENSORTHERAPIE BEI T1D	25
3 MATERIAL UND METHODEN.....	28
3.1 PATIENTENKOLLEKTIV	28

3.2	DATENERHEBUNG	30
3.3	ERHEBUNGSBOGEN	30
3.4	STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	32
<u>4</u>	<u>ERGEBNISSE.....</u>	<u>34</u>
4.1	HÄUFIGKEITEN VON HAUTREAKTIONEN.....	34
4.2	AUSWERTUNG DER REAKTIONEN	36
4.3	EINFLUSSFAKTOREN.....	42
4.3.1	TRAGEDAUER.....	42
4.3.2	EINFLUSSFAKTOR HBA1C	44
4.3.3	DERMATOLOGISCHE VORERKRANKUNGEN.....	47
4.4	PATIENTEN MIT SENSORREAKTIONEN UND SENSORWECHSEL	47
4.5	ERGEBNISSE EINZELFALLAUSWERTUNG ZWEIER PATIENTEN.....	49
4.6	THERAPIEOPTIONEN	52
<u>5</u>	<u>DISKUSSION.....</u>	<u>53</u>
5.1	HÄUFIGKEIT DER HAUTREAKTIONEN.....	53
5.2	ICD vs. ACD	55
5.3	VERGLEICH DER SENSOREN	56
5.4	EINFLUSSFAKTOREN.....	60
5.5	EINZELFALLEVALUATION	63
5.6	THERAPIEOPTIONEN	64
5.6.1	SENSORWECHSEL.....	64
5.6.2	BASISPFLEGE.....	64
5.6.3	PFLASTERENTFERNUNG.....	65
5.6.4	HAUTSCHUTZSPRAYS.....	65
5.6.5	KORTIKOSTEROIDTHERAPIE	66
5.6.6	IMMUNMODULATOREN	67
5.6.7	ZWISCHENPFLASTER	68
5.6.8	IMPLANTIERBARE SENSOREN	68

<u>6</u>	<u>LIMITATIONEN UND SCHWÄCHEN</u>	<u>70</u>
<u>7</u>	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>72</u>
<u>8</u>	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>74</u>
<u>9</u>	<u>ANHANG</u>	<u>80</u>
9.1.	ERHEBUNGSBOGEN	80
<u>10</u>	<u>DANKSAGUNG</u>	<u>84</u>

Abkürzungsverzeichnis

ACD	Allergische Kontaktdermatitis
CGM	Continous Glucose Monitoring
CSII	Continuous Subcutaneous Insulin Infusion/ Insulinpumpentherapie
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
FGM	Flash Glucose Monitoring
H0	Nullhypothese
H ₂ O	Wasser
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
HLA	Human Leukocyte Antigen/ Histokompatibilitätsantigen
HMME	Hematoporphyrin Monomethyl Ether
IBOA	Isobornylacrylat
ICD	Irritative Kontaktdermatitis
ICT	Intensivierte konventionelle Insulintherapie
iscCGM	Intermittant scanning Continous Glucose Monitoring
O ₂	Sauerstoff
LGS	Low Glucose Suspend/ automatische Basalratenabschaltung
LJ	Lebensjahr
rtCGM	real time Continous Glucose Monitoring
SPL	Sequiterpenlactonmix
SuP	Sensorunterstützte Pumpentherapie
VAS	Visuelle Analogskala
ZKJM	Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: „Intermittent“ Scannen mit dem Freestyle Libre Sensor
- Abbildung 2: Dexcom G6 Report ausgewertet mit dem Programm CLARITY
- Abbildung 3: Dexcom Transmitter und Sensor
- Abbildung 4: Freestyle Libre Sensor frontal
- Abbildung 5: Enlite Sensor und Transmitter
- Abbildung 3: Kreisdiagramm aller Sensoranwendungen
- Abbildung 4: Prozentuale Sensorzugehörigkeit unter allen Fällen mit Reaktionen
- Abbildung 5: Populationspyramide zur graphischen Ansicht der Reaktionshäufigkeit im Gruppenvergleich
- Abbildung 6: Reaktionen auf den Freestyle Libre von Fall 4
- Abbildung 7: Reaktion auf den Freestyle Libre Sensor im Fall 3
- Abbildung 8: Reaktion unter Freestyle Libre im Fall 3
- Abbildung 9: Händige Anpassung des Varihesive Pflaster als Zwischenpflaster zur Sensortherapie im Fall 3
- Abbildung 10: Reaktion unter Varihesive Nutzung im Fall 3

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Gegenüberstellung der betrachteten Sensortypen
Tabelle 2:	Tabellarische Gegenüberstellung der Kontaktdermatitis irritativer und allergischer Genese
Tabelle 3:	Übersicht der Hilfsmittel bei irritativer Kontaktdermatitis
Tabelle 4:	Altersverteilung
Tabelle 5:	Auswertung der Altersstatistik
Tabelle 6:	Geschlechterverteilung
Tabelle 7:	Häufigkeit von Reaktionen bezogen auf Patienten
Tabelle 8:	Kreuztabelle Sensorgruppe x Reaktionen
Tabelle 9:	Unabhängigkeitstest der Variablen Sensorgruppe und Reaktion
Tabelle 10:	Häufigkeit der Angaben zum klinischen Bild aller Reaktionen
Tabelle 11:	Auswertung Symptom Juckreiz
Tabelle 12:	Latenz zwischen Einsatz des Sensors und Auftreten von Reaktionen
Tabelle 13:	Schwere der Reaktionen nach Aufteilung in Sensorgruppe
Tabelle 14:	Subjektive Beeinträchtigung aufgrund der Reaktionen nach Aufteilung in jeweilige Sensorgruppe
Tabelle 15:	Kruskal-Wallis-Test auf Gruppenunterschiede hinsichtlich subjektiver Beeinträchtigung
Tabelle 16:	Gruppenvergleich hinsichtlich Tragedauer der Sensoren
Tabelle 17:	Kreuztabelle Tragedauer in allen Fällen x Reaktionen
Tabelle 18:	Unabhängigkeitstestung der Variablen Tragedauer und Reaktion
Tabelle 19:	Gruppenvergleich hinsichtlich HbA1c Wert
Tabelle 20:	Kreuztabelle zur Veranschaulichung HbA1c-Werte in allen Fällen in Abhängigkeit zum Auftreten einer Reaktion
Tabelle 21:	Unabhängigkeitsmessung der Variablen HbA1c-Wert und Reaktion
Tabelle 22:	Vergleich der Fälle mit Hautreaktionen und Sensorwechsel
Tabelle 23:	Einzelfallauswertung Patient 3 und 4 mit Fotodokumentation
Tabelle 24:	Therapieoptionen, die laut Patienten am erfolgreichsten waren

1 Einleitung

Der Typ 1 Diabetes mellitus (T1D) ist eine Stoffwechselstörung mit weltweit zunehmender Prävalenz. Allein in Deutschland leiden derzeit etwa 340.000 Menschen unter der Erkrankung. Typischerweise manifestiert sich der T1D bereits im Kindesalter. Laut einer Bestandsaufnahme aus 2020 sind in Deutschland etwa 32 000 Kinder und Jugendliche unter 19 Jahren betroffen (1). Eine Therapie-optimierung, die dem physiologischen Stoffwechselzustand zunehmend näher kommt, ist die Grundlage für eine gute Krankheitsprognose insbesondere für die Verhinderung von Folgeerkrankungen (2).

Im physiologischen Zustand produziert das Pankreas das anabol wirkende Hormon Insulin. Die Insulinausschüttung unterliegt dabei einer kontinuierlichen Anpassung an den Blutglukosespiegel, um dessen Schwankungen auf einem niedrigen Niveau zu halten. Beim Typ 1 Diabetes führt ein autoimmunes Geschehen zu einer progredienten Destruktion der insulinproduzierenden β -Zellen des Pankreas, die im Verlauf in einem absoluten Insulinmangel resultiert. Ohne Insulinzufuhr kommt es zu einem unkontrollierten Blutzuckeranstieg, der in eine akut lebensbedrohliche Stoffwechsellage übergehen kann. Neben akuten Komplikationen führt ein schwankendes Blutzuckerprofil zu zahlreichen Langzeitschäden. Grundlage dieser Schäden ist die Ablagerung von Glukosemolekülen in den Gefäßen, die zu mikro- und makrovaskulären Erkrankungen führen. Ein gut eingestelltes Blutzuckerprofil stellt die Grundlage in der Tertiärprävention von schwerwiegenden Folgeerkrankungen dar.

Das fehlende Insulin muss lebenslang abhängig von Glukoseaufnahme und -verbrauch substituiert werden. Primäres Therapieziel ist die bestmögliche Imitation der physiologischen Pankreasfunktion mit einem niedrigen Niveau an Blutzuckerschwankungen. Dazu bedarf es einer ständigen Bestimmung des Blutglukoseniveaus und der daran angepassten Substitution von Insulin. Diese Therapieform fordert neben einer optimalen Patientencompliance den Einsatz moderner technischer Hilfsmittel (3).

Die kontinuierliche Messung des Blutglukoseniveaus wird durch das Tragen von Sensoren ermöglicht. Diese werden für mehrere Tage auf der Haut befestigt, um mit Hilfe einer Nadel den Gewebezucker zu messen (4). Der Wert wird mit Hilfe eines speziellen Lesegerätes oder dem Mobiltelefon abgelesen. Anhand der Werte kann der Insulinbedarf errechnet und an den ständig wechselnden Bedarf angepasst werden. Die Substitution kann entweder in Form von Spritzen oder mittels Insulinpumpen erfolgen.

Neuere Systeme vereinen die Funktion von Sensor und Insulinpumpe bereits. Eine automatische Abschaltfunktion stoppt die basale Insulinzufuhr bei bedrohlich niedrigen Blutzuckerwerten und verhindert damit das Eintreten schwerer Hypoglykämien (5). Mit der MiniMed670G des Hersteller Medtronic ist die weltweit erste Insulinpumpe verfügbar, die zusätzliche über eine automatische Einstellung der Basalrate in Abhängigkeit vom gemessenen Sensorwert verfügt. Im sogenannten

Auto-Modus wird die Basalrate alle fünf Minuten an den durch den Enlite (Modell: Guardian 3) Sensor gemessenen Wert angepasst (6). Diese Technologien werden auch in Zukunft eine immer größere Rolle spielen. Langfristiges Ziel ist es, die Insulinversorgung bestmöglich zu automatisieren und mit möglichst geringem Patientenaufwand eine Norm-nahe Blutglukoseeinstellung zu erreichen (7).

Voraussetzung für diese Entwicklungen ist eine präzise und verlässliche Blutzuckermessung durch die Sensoren. Messfehler mit infolgedessen inkorrekten Insulinboli können für Betroffene lebensbedrohlich sein.

In der letzten Zeit rückt vermehrt ein weiteres Problem in den Fokus, das der Therapieentwicklung im Wege steht: Das Auftreten von Hautreaktionen gegen die Sensoren. Im Mittelpunkt der Untersuchungen standen bisher vor allem Patienten, deren Reaktionsstärke einen Therapieabbruch erforderte. Jedoch scheinen auch mildere Reaktionen die Lebensqualität unter Sensortherapie zunehmend zu beeinflussen. Um auch in Zukunft das bestmögliche Therapieregime für den Großteil der Patienten gewährleisten zu können, stellt der Umgang mit dieser Problematik eine ernstzunehmende Herausforderung für die Diabetologen dar.

Angesichts der Aktualität des Problems sind besonders in den vergangenen zwei Jahren eine Vielzahl von Studien und Artikeln zu der Thematik erschienen. Meist wurde dabei ein kleines Patientenkollektiv mit Hauptfragestellung zur Ätiologie der Reaktionen untersucht (8-11). Der Hersteller Dexcom veröffentlichte außerdem einen Sicherheitshinweis, der über Hautreaktionen gegen das Pflaster informierte und zu Kundenrezensionen aufruft (12).

In dieser Arbeit sollen die Häufigkeit und Schwere von Hautreaktionen unter Sensortherapie untersucht werden. Neben einer strukturierten Darstellung der Relevanz des Problems, soll ein erster Lösungsentwurf zum Umgang mit Hautreaktionen erstellt werden. Primäres Ziel ist es, die Fortführung des CGM Therapieregimes unter einer ausreichenden Patientenzufriedenheit zu ermöglichen.

Es wurden Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis 19 Jahren eingeschlossen, die an der regulären Diabetessprechstunde teilnahmen und Erfahrung mit der Nutzung von Sensoren zur kontinuierlichen Glukosemessung haben. Die Befragung zur Reaktionsausprägung erfolgte nach Zuordnung zu einem Sensortyp. Es wurden die drei zum Zeitpunkt der Befragung auf dem Markt verfügbaren Sensoren der Hersteller Abbott, Dexcom und Medtronic verglichen. Der Sensor Eversense XL des Herstellers Roche wird nicht betrachtet, da er erst ab einem Alter von 18 Jahren seine Zulassung hat und zum aktuellen Zeitpunkt keine Anwendung im pädiatrischen Fachbereich findet. Ebenso nutzte keiner der Befragten den Medtronic Sensor, da er seine Zulassung erst nach Abschluss der Befragung erhielt.

Die Reaktionsintensität wurde sowohl anhand eines klinischen Erscheinungsbildes als auch anhand der subjektiv bewerteten Beeinträchtigung bemessen.

Bislang konnten keine Risikofaktoren für das Auftreten von Hautreaktionen festgestellt werden (13). Dies soll noch einmal überprüft werden. Die Datenlage zu den Therapieoptionen ist sehr begrenzt (14, 15). Die Betroffenen werden deshalb zu den angewandten Therapiemaßnahmen und der Notwendigkeit eines Systemwechsels befragt. Anhand dessen kann ein Konzept zum Umgang mit Hautreaktionen unter Sensornutzung erstellt werden.

.

2 Literaturdiskussion

2.1 Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern und Jugendlichen

Nach Angaben der International Diabetes Federation von 2019 leiden weltweit über 1.1 Millionen Kinder und Jugendliche an Diabetes mellitus Typ 1, dabei sind Inzidenz und Prävalenz steigend (2).

Laut Daten der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) liegt die Inzidenz des T1D in Deutschland derzeit bei etwa 2200 Kindern und Jugendlichen im Alter von 0-14 Jahren(1).

Der T1D manifestiert sich in der Mehrzahl der Fälle im Kindes- und Jugendalter, weshalb er früher auch als ‚Juveniler‘ Diabetes bezeichnet wurde. Häufig wird diese Erkrankung im Alter von vier bis sechs, sowie zwischen dem zehnten und vierzehnten Lebensjahr erstmalig diagnostiziert.

Ätiopathogenetisch ist eine progrediente Zerstörung der β -Zellen des Pankreas durch autoimmune Prozesse ursächlich. Voraussetzung dafür sind genetische Faktoren, die exogen getriggert werden. Der genaue Pathomechanismus ist bislang nicht abschließend geklärt. Neben einer immunologischen Triggerung kann die Zerstörung auch idiopathischer Genese sein.

Bei bis zu 95 % der Betroffenen können Autoimmunmarker zum Zeitpunkt der Diagnose nachgewiesen werden. Diese umfassen Inselzellenantikörper, Insulinautoantikörper, Autoantikörper gegen Glutaminsäure-Decarboxylase, Autoantikörper gegen Tyrosinphosphatase IA-2 und Autoantikörper gegen Zinktransporter 8. Dabei besteht eine Assoziation zu einer HLA-Trägerschaft und zu anderen Autoimmunerkrankungen. Es wird diskutiert, ob anhand dieser Marker eine Frühdiagnostik in Anbetracht familiärer Risikofaktoren sinnvoll wäre (4).

Klinisch kommt es zunächst zu einem relativen, im Verlauf zu einem absoluten Insulinmangel. Bei ausbleibender exogener Insulinzufuhr kann die Erkrankung tödlich enden. Betroffene sind deshalb ab der Erstdiagnose der Erkrankung auf exogenes Insulin angewiesen.

2.2 Präsentation und Diagnostik des T1D bei Kindern und Jugendlichen

Die typischen Erstsymptome des T1D bei Kindern und Jugendlichen sind Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust. Sie ergeben sich aus den Folgen einer andauernden hyperglykämischen Stoffwechsellage. Häufig zeigt sich jedoch ein klinisches Bild aus unspezifischen

Allgemeinsymptomen (16). Bei Kleinkindern wird die Diagnostik durch eine fehlende Wahrnehmung und unzureichende verbale Kommunikation erschwert (17).

Am zweithäufigsten präsentiert sich der T1D zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in Form einer ketoazidotischen Stoffwechsellage. Diese äußert sich zusätzlich zu den typischen Symptomen mit neurologischen Defiziten und einem Acetongeruch. Hierbei gilt es, die Symptomatik von einer Dehydration im Zuge eines Magen-Darm- Infektes abzugrenzen.

Insgesamt stellt vor allem die Diagnose bei Kleinkindern eine Herausforderung dar. Die Kinder können den gesteigerten Durst noch nicht verbal äußern. Differentialdiagnosen mit erhöhter Wahrscheinlichkeit werden primär in Betracht gezogen. Eine andauernde Pilzinfektion stellt eine häufige Komorbidität zum T1D dar und muss als Hinweis erkannt werden.

Die diagnostischen Kriterien nach der American Diabetes Association ergeben sich aus mehrmalig gemessenen außerordentlichen Blutzuckerwerten. Diese werden definiert durch einen Nüchternwert von $\geq 126\text{mg/dL}$, einen einmalig gemessenen Wert $\geq 200\text{ mg/dL}$ oder einem HbA1C Wert von $\geq 6,5$ Prozent.

2.3 Komplikationen und Folgeerkrankungen des T1D bei Kindern und Jugendlichen

Bei den Komplikationen eines T1D Diabetes muss zwischen akut gefährlichen Blutzuckerentgleisungen und chronischen Langzeitschäden unterschieden werden.

Eine gefürchtete Folge ist die diabetische Ketoazidose. Durch eine unzureichende Insulinausschüttung verschiebt sich das Stoffwechselgleichgewicht zugunsten des katabol wirkenden Glukagons. Es kommt zum Anstieg von freien Fettsäuren, Glucose und Ketonkörpern im Blut. Die Ketonkörper bedingen eine Verschiebung des pH-Wertes in Richtung einer metabolischen Azidose mit fakultativ erhöhtem Kalium. Gleichzeitig führt die erhöhte Osmolarität zu einer gesteigerten Diurese mit Elektrolytverlust. Es kommt außerdem zu einer Dehydratation und Ischämie der Hirnzellen, die sich in einem zunehmenden Verlust des Bewusstseins äußern. Hierdurch sowie durch einen zu raschen Versuch die Hypoglykämie auszugleichen besteht die Gefahr eines Hirnödems. Die gesteigerte Diurese bedingt ein sinkendes Blutvolumen mit der Gefahr des Volumenmangelschocks. Im schlimmsten Fall ist ein letaler Ausgang möglich (18, 19).

Schwere Hypoglykämien können ebenso zu einem Bewusstseinsverlust führen. Hier kann neben unzureichender Glukosezufuhr oder vermehrtem Glukoseverbrauch auch eine zu hohe Insulininjektion ursächlich sein. Bei wiederkehrenden Hypoglykämien kann es langfristig zu einer Wachstumsretardierung kommen. In einigen Studien wurde außerdem ein Zusammenhang zwischen wiederkehrenden Hypoglykämien und kognitiven Defiziten

beobachtet. Die genaue Korrelation ist bislang jedoch nicht hinreichend geklärt. Im Allgemeinen ergibt sich ein erhöhtes Risiko vor allem aus der jeweiligen Situation während der Hypoglykämie. So können Situationen ohne Möglichkeit fremder Hilfe zum Ausgleich des Blutzuckerspiegels lebensbedrohlich werden (20). Eine Selbsthilfe wird besonders durch das fehlende Bewusstsein für einen niedrigen Blutzuckerspiegel erschwert. Warnsymptome wie Zittern, Schwitzen oder Angst werden nicht ausreichend wahrgenommen. Man spricht von der sogenannten ‚hypoglycaemia unawareness‘ (17, 21).

Auch aus dem Formenkreis der psychiatrischen Erkrankungen ergeben sich Komorbiditäten des T1D bei Kindern und Jugendlichen.

Kinder mit T1D sind den ständigen Sorgen und Ängsten ihrer Mitmenschen ausgesetzt. Dies kann für Betroffene einen enormen Druck darstellen. Gleichzeitig besteht die Gefahr von Stigmatisierung und Ausgrenzung durch Gleichaltrige. Im Jugendalter, wo die Suche nach Akzeptanz am größten ist, werden Folgen und Ausmaß der Erkrankung umfassender realisiert. Dies kann zu gesteigerter Angst, aber auch zu reaktiver Verdrängung führen. Das Selbstwertgefühl leidet. Die fehlende Stoffwechselkontrolle steht im Konflikt mit dem Wunsch nach Autonomie. Ein sogenanntes ‚pubertäres‘ Verhalten ohne Rücksicht auf Konsequenzen kann für einen Jugendlichen mit Diabetes lebensbedrohliche Folgen haben (18). Besonders Betroffene mit einem schlecht eingestellten Blutzuckerspiegel sind gefährdet psychische Folgeerkrankungen zu entwickeln. Dabei besteht ein erhöhtes Risiko für Depressionen und Essstörungen. Während Depressionen zu einem Anstieg des HbA1c beitragen können, besteht auch umgekehrt eine Korrelation zwischen einem schlecht eingestellten Diabetes und dem Auftreten von Depressionen (22, 23). Weibliche Jugendliche mit T1D setzen sich genau wie andere Gleichaltrige in dieser Zeit vermehrt kritisch mit ihrem Selbst- und Körperbild auseinander. Erschwerend kommt hinzu, dass in der Therapie des T1D eine ständige Kontrolle und Auseinandersetzung mit dem Essverhalten zwingend vorausgesetzt wird. Durch das Bewusstsein der medikamentösen Beeinflussbarkeit des eigenen Stoffwechsels steigert sich das Risiko für Essstörungen bei Mädchen mit T1D (24, 25).

Neben den genannten psychischen Komorbiditäten sind vor allem vaskuläre Folgeerkrankungen bestimmend für die Langzeitprognose des Typ 1 Diabetes. Es muss zwischen zwei Krankheitsentitäten unterschieden werden: die Makroangiopathie bei der es zur progredienten Destruktion großer Gefäße mit dem Bild der Atherosklerose kommt und die Mikroangiopathie, bei der es zu Läsionen der terminalen Strombahnen kommt. Letztere tritt besonders in den Strukturen von Retina (Retinopathie), Nierenglomerula (Nephropathie) und Nervengewebe (Neuropathie) auf. Als Ursache werden verschiedene Stoffwechselprozesse diskutiert, an deren Beginn eine andauernde Hyperglykämie steht. Es kommt zu Reaktionen der Glucose mit Proteinen und Zellbestandteilen, die durch die Aktivierung verschiedener Kaskaden zu einer zellulären Ischämie und Verdickung der Basalmembran führen (18). Die

sogenannte ‚Diabetes Control and Complications Trial‘ belegt eine eindeutige Kausalität zwischen Hyperglykämie und dem Progress mikrovaskulärer Folgeerkrankungen im Rahmen des T1D (26). Da eine Manifestation solcher Folgeerkrankungen erst nach einer Diabetesdauer von 10 bis 15 Jahren zu erwarten ist, wird die Grundlage eines Therapieerfolgs bereits in den Anfängen der Behandlung im Kinder- und Jugendalter gelegt. Obgleich der Krankheitsverlauf wesentlich von genetischen Faktoren mitbestimmt wird, ist eine norm-nahe Blutzuckereinstellung ein entscheidender Prädiktor für die langfristige Krankheitsprognose.

Die ersten Jahre der Betreuung bestimmen demnach die Richtung der Erkrankung. Es wird ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Alter der Erstdiagnose und dem Auftreten von Folgeerkrankungen postuliert. Das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen scheint bei Diabetikern mit einer Erstdiagnose im Alter von unter zehn Jahren deutlich erhöht. Ursache hierfür könnte die höhere Gesamtdauer in Hyperglykämie sein (27). Eine weitere Studie belegte eine deutlich schwerere Zerstörung der Pankreaszellen bei Patienten, deren Erkrankung unter dem siebten Lebensjahr diagnostiziert wurde, verglichen mit denjenigen, bei denen sich der Diabetes erst nach dem 13. Lebensjahr manifestierte (28).

Obwohl die Langzeitprognose des T1D bereits maßgeblich verbessert wurde, ist die Lebenserwartung bei Erkrankten insgesamt noch immer reduziert (18), (29).

Eine frühzeitige optimierte Therapie ist entscheidend, um die Prognose langfristig zu verbessern.

2.4 Besonderheiten in der Therapie des T1D bei Kindern und Jugendlichen

Die Prognose des T1D wird maßgeblich von der Therapiebereitschaft bestimmt. Langzeitfolgen können durch eine dauerhaft optimierte Blutzuckereinstellung signifikant reduziert werden. Ziel ist eine stabile Blutzuckereinstellung mit der Vermeidung von Hypo- sowie Hyperglykämien im Tagesverlauf. Ein neuer Parameter - die sogenannten ‚time in range‘ (TIR) – erfasst dabei die kurz- bis mittelfristige Glukosekontrolle und wird zunehmend wichtiger verglichen mit dem etablierten Langzeitmaß des HbA1c (30). Der TIR- Wert gibt dabei den Anteil der Zeit an, in der der Blutzucker im Zielkorridor von 70-180 mg/dL liegt (31). Voraussetzung dafür ist die Nutzung eines CGM Sensors, der kontinuierlich den Blutglukosespiegel misst. Der Parameter bietet gegenüber dem HbA1c den Vorteil, dass er kurzfristige Änderungen des Blutzuckers anzeigt und anhand dessen eine gezielte Behandlungsanpassung ermöglicht. Er ist dabei im Gegensatz zum Langzeitparameter HbA1c unabhängig von äußeren Einflussfaktoren, die die Hämoglobin-Glykierung als Grundlage für den HbA1c Wert beeinflussen (30).

Ein unregelmäßiger Tagesablauf stellt neben dem schwankenden Hormonprofil bei Kindern und Jugendlichen eine gesteigerte Herausforderung in der Einstellung des Blutzuckerspiegels dar. Die Höhe des Blutzuckers wird durch komplexe endokrine Mechanismen geregelt. Vereinfacht dargestellt, führen Adrenalin, Cortisol und Wachstumshormone zur Ausschüttung von Glukagon, dem Gegenspieler des Insulins. Es kommt zur Einleitung anaboler Stoffwechselwege mit der Folge einer Blutzuckererhöhung. Adrenalin wird bei körperlicher Aktivität, Stress, sowie im Rahmen von Krankheitsprozessen ausgeschüttet. Auch Cortisol fungiert als sogenanntes ‚Stresshormon‘. Der Stress, dem Kinder und Jugendliche ausgesetzt sind, wird dabei von ihnen häufig nicht klar geäußert oder gar nicht als solcher konkret wahrgenommen. Neben den alltäglichen Anforderungen im schulischen und familiären Bereich kann auch die Krankheit als Stressor fungieren. Die Therapie wird während der Pubertät zu einer Gratwanderung zwischen Kontrolle und Autonomie.

Eine weitere Herausforderung entsteht durch die Therapie besonders sportlicher Kinder mit T1D. Durch körperliche Anstrengung steigt die Insulinempfindlichkeit der Muskulatur. Bei zusätzlich gesteigertem Glukoseverbrauch sinkt der Blutzucker. Die Glukagonsekretion wird durch das injizierte Insulin gebremst und kann nicht gegensteuern. Die Gefahr einer Hypoglykämie nimmt zu. Die Stoffwechselprozesse dauern auch Stunden nach dem Sport weiter an. Was unter Gesunden als positiver Nachbrenneffekt bezeichnet wird, kann für Diabetiker fatale Folgen haben. Besonders bei abendlichen Sporteinheiten kann sich das Hypoglykämierisiko in die Nacht verschieben.

Die Stoffwechselprozesse verändern sich abhängig von der Schwere der körperlichen Anstrengung. Intensive Belastungen führen zur Ausschüttung von Adrenalin und Cortisol mit der Folge einer Blutzuckererhöhung. Moderate Einheiten hingegen senken den Blutzuckerspiegel. Eine therapeutische Gegenregulation mit reduzierter Insulingabe oder gesteigerter Kohlenhydratbereitstellung kann ebenso gefährlich werden und den gegenteiligen Effekt auslösen.

Somatotropin spielt eine weitere entscheidende Rolle im Rahmen der Entwicklung. Das sogenannte ‚Wachstumshormon‘ wird vermehrt innerhalb der zweiten Nachthälfte ausgeschüttet und verursacht vor allem während der Pubertät morgendliche Hyperglykämien. Diesen Effekt bezeichnet man als Dawn Phänomen (18, 32).

Blutzuckerschwankungen im Rahmen von Krankheiten treten ebenfalls im Kindesalter gehäuft auf (33).

Selbst bei guter Stoffwechseleinstellung sind Hypoglykämien meist unvermeidbar. Repetitiv auftretende leichte und asymptomatische Hypoglykämien bei ansonsten gut eingestellten Blutzuckerwerten führen zu Adaptationsvorgängen. Als Folge wird die Adrenalinsekretion bei leichten Blutzuckerschwankungen vermindert und Warnsymptome für sinkende

Blutzuckerwerte können erst in späten Stadien wahrgenommen werden. Um solche unter Umständen folgenschweren Blutzuckerschwankungen zu verhindern, ist eine ständige Überwachung von Ernährung, Bewegung und Blutzucker erforderlich. Besonders während der Pubertät ist der Wunsch von Jugendlichen mit T1D nach Selbstständigkeit am größten. Notwendige Therapiekontrollen bedrohen den Wunsch nach Autonomie. Betroffene möchten keine Einschränkungen im Vergleich zu Gleichaltrigen erfahren. Widersetzen sie sich ihrer Therapie und den Anforderungen an einen gesundheitsbewussten Lebensstil, kann dies schwerwiegende Folgen haben. Nikotinkonsum aggraviert das kardiovaskuläre und nephrotoxische Risiko, das im Rahmen der Diabeteserkrankung besteht. Alkoholkonsum lässt den Blutglukosewert initial ansteigen und führt mit Verzögerung zu einer Unterzuckerung durch eine Hemmung der Glukoneogenese in der Leber. Das Hypoglykämierisiko kann durch eine gleichzeitige Kohlenhydratzufuhr gesenkt werden (18).

Den erhöhten Blutzuckerschwankungen während der Kindheit und Pubertät steht also das Ziel einer Norm-nahen Glukoseeinstellung gegenüber, um das Auftreten von Folgeerkrankungen zu vermeiden.

Der Therapieerfolg ist auch von der Unterstützung und Mitarbeit der Eltern abhängig. Während Studien einerseits gezeigt haben, dass die Hilfe der Eltern ein tragender Prädiktor für eine gute Blutzuckerkontrolle darstellt, kann eine übermäßige Kontrolle auch eine Belastung bedeuten (34). Untersuchungen zeigten, dass die Angst der Eltern vor Hypoglykämien besonders bei Kindern im Alter von sechs bis elf Jahren am größten ist. Dabei zeigte sich eine Korrelation zwischen hohen HbA1c Werten der Patienten und erhöhter Hypoglykämieangst der Eltern (35, 36). Die Angst sollte nicht nur als Folge, sondern auch als Ursache für schlecht eingestellte Blutzuckerwerte betrachtet werden. Eine Vielzahl von Patienten bestätigten in einer weiteren Umfrage die Einleitung von Gegenmaßnahmen zur präventiven Vermeidung einer Hypoglykämie. Dazu verringerten sie die Insulindosis oder konsumierten zusätzliche Kohlenhydrateinheiten (37). Die Therapie des Typ 1 Diabetes sollte daher auch Ängste und Aufgaben der Eltern mitberücksichtigen. Es gilt ein Verständnis dafür zu schaffen, welche Einschränkungen, aber auch Möglichkeiten eine umfassende Therapie bietet.

2.5 CGM- Therapie mit Sensoren zur kontinuierlichen Glukosemessung

Die kontinuierliche Glukosemessung erlaubt eine ständige Bestimmung des Gewebezuckers über einen Sensor. Dieser wird je nach Modell für eine Dauer von ein bis zwei Wochen auf die Haut geklebt und misst über eine subkutane Nadel den Gewebezucker im Unterhautfettgewebe. Man macht sich das Prinzip der amperometrischen Messung zu nutze. Der Sensor enthält das Enzym Glukoseoxidase, das zusammen mit O₂ und H₂O die Reaktion

zu H_2O_2 und Gluconolacton katalysiert. Dabei kann entweder der Verbrauch an Sauerstoff oder die Zunahme des Wasserstoffperoxids elektrochemisch gemessen und daraus die Höhe des interstitiellen Glukosegehaltes ermittelt werden. Der ermittelte aktuelle Glukosewert wird dann über den Transmitter ausgewertet und an ein Lesegerät, beispielsweise ein Mobiltelefon, gesendet. Der Glukosewert im Interstitium verändert sich zeitlich verzögert zum tatsächlichen Wert innerhalb der Blutgefäße. Dies bezeichnet man als physiologischen ‚time lag‘. Die Zeitverzögerung beträgt dabei bis zu 25 Minuten. Daher sollte das CGM Prinzip die konventionelle Blutzuckermessung nicht vollständig ersetzen. Ergänzend sind weiterhin Messungen, sowie Kalibrierungen über die Fingerbeere notwendig (38).

Verschiedene Alarmpoptionen ermöglichen eine Meldung bei Über- oder Unterschreiten festgelegter Grenzwerte. Abhängig vom System ist bereits eine frühzeitige Warnung abhängig vom Blutzuckerverlauf möglich.

Das Blutzuckerprofil mehrerer Wochen kann auf dem Lesegerät gespeichert und nachträglich durch Nutzer und Diabetologen ausgewertet werden. Anhand dessen kann eine Korrelation zwischen Aktivität und Stoffwechselreaktion hergestellt und die Therapie entsprechend angepasst werden.

Abbildung 1: "Intermittent" Scannen mit dem Freestyle Libre Sensor (39)

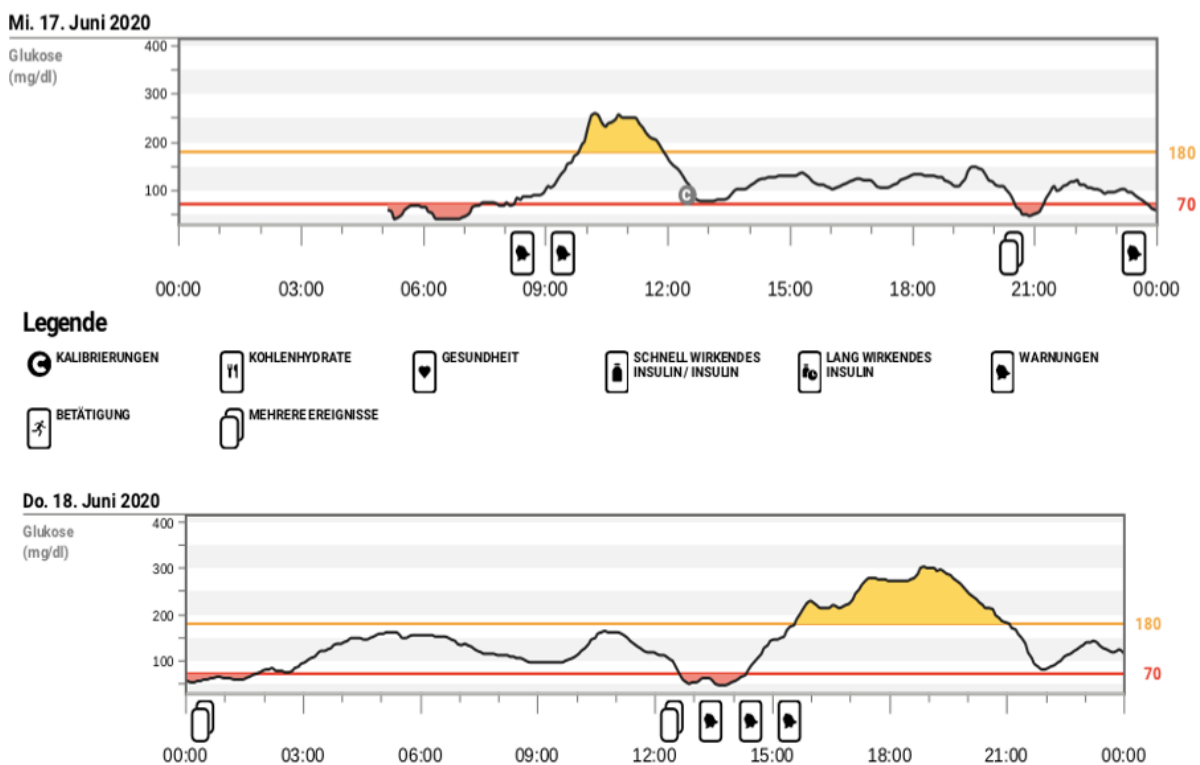


Grundlegend unterscheidet man zwei verschiedene Messsysteme: "real-time Continuous Glucose Monitoring" (rtCGM) und "Intermittent Scanning Continuous Glucose Monitoring" (iscCGM). Beim rtCGM System werden die Daten automatisch alle 1 bis 5 Minuten an ein Lesegerät gesendet, während beim iscCGM ein Scannen des Sensors notwendig ist, um den Blutglukosewert angezeigt zu bekommen. Vertreter des rtCGM Systems sind die Sensoren von Medtronic, Dexcom und Medtrum. Das iscCGM wird durch den Hersteller Abbott mit dem Freestyle Libre Sensor vertreten.

Neben dem aktuellen Glukosewert analysieren die rtCGM Sensoren auch den Verlauf des Blutglukosewertes. Das erlaubt eine Warnfunktion die bereits 20 Minuten vor Erreichen eines

Grenzwertes über einen Abwärtstrend informiert. Schließlich ist anhand von bis zu 288 Messungen ein Tagesprofil auswertbar, bei dem genaue Schwankungen und Entartungen mit den entsprechenden Uhrzeiten ausgewertet werden können. Nachfolgende Grafik verdeutlicht beispielhaft die Vorteile einer kontinuierlichen Blutzuckermessung mittels CGM Sensor.

Abbildung 3: Dexcom G6 Report ausgewertet mit dem Programm CLARITY(40)



Das Tagesprofil der Patientin zeigt überwiegend optimale Werte innerhalb der sogenannten ‚time in range‘ zwischen 70 und 180 mg/dL. Dennoch gerät sie immer wieder in nächtliche Hypoglykämien. Durch die Alarmfunktion des CGM Sensors kann sie in diesen Phasen geweckt werden und auf den sinkenden Blutzuckerspiegel reagieren. So gelingt ihr in der dargestellten Grafik in der zweiten Nachthälfte von Mittwoch auf Donnerstagmorgen eine Blutzuckereinstellung mit optimalen Werten, die ihr ein spätes Aufstehen ermöglichen.

Zahlreiche Untersuchungen belegen die Vorteile der CGM Therapie. Bei Patienten mit HbA1c Werten über 8% zeigen Studien eine signifikante Verbesserung des Langzeitwertes gegenüber einer Kontrollgruppe, die den Blutglukosewert blutig misst. Beide Studien untersuchten Laufraten von drei Monaten bis zu einem Jahr und schlossen Patienten zwischen 8 und 60 Jahren ein (41, 42).

Auch die Hypoglykämieraten konnte durch eine Blutzuckerkontrolle mittels CGM Sensor nachweislich gesenkt werden (43).

Aufgrund der eindeutigen Datenlage empfiehlt die Deutsche Diabetes Gesellschaft die Nutzung eines CGM Sensors für Kinder und Jugendliche mit einem Empfehlungsgrad B (44).

Der Erfolg der CGM Therapie ist dabei abhängig von Dauer und Intensität der Anwendung. Eine Studie zeigte eine HbA1c Reduktion nur bei einer Nutzung des Sensors in über 60% der Zeit bei einer Laufrate von 6 Monaten. Eingeschlossen wurden dabei Patienten ab dem zwölften Lebensjahr mit HbA1c Werten über 7,5 % (45).

Die Leitlinien der DDG setzen für eine optimale Therapie regelmäßige Schulungen und kontinuierliche Betreuung durch Experten voraus (46). Häufigen Blutzuckerschwankungen muss mit ausreichendem Verständnis für zeitgerechte Korrekturen und einer realistischen Erwartungshaltung begegnet werden (46, 47).

Eine ausreichende Patientencompliance ist demnach entscheidend für ein Therapieansprechen. Bei einer Befragung bezüglich der Therapiezufriedenheit gaben 147 pädiatrische Patienten den Tragekomfort als bestimmenden Aspekt an. Damit unterschied sich das Ergebnis von dem der erwachsenen Patienten, bei denen Aspekte, wie die Beeinträchtigung des täglichen Lebens und soziale Belastung die bestimmenden Faktoren für die Therapiezufriedenheit waren (48). Die Wichtigkeit einer guten Hautverträglichkeit des Sensors in der Diabetestherapie von Kindern wird hier deutlich.

2.6 Sensorunterstützte Pumpentherapie

Neben mehrmals täglichen Insulininjektionen (ICT) besteht die Möglichkeit einer kontinuierlichen Insulininfusionstherapie mit einer Insulinpumpe (CSII). Über ein Reservoir oder eine Ampulle mit Insulin wird entsprechend des individuellen Basalbedarfs kontinuierlich Insulin über einen Katheter oder direkt über eine Kanüle subkutan abgegeben (4).

Die Durchführung einer Insulinpumpentherapie bietet bei verschiedenen Problemstellungen Vorteile gegenüber einer konventionellen Insulin-Injektionstherapie. Ein Expertenkonsensus der europäischen Gesellschaft für Endokrinologie, die Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, die internationale Gesellschaft für Kinder- und Jugenddiabetes, sowie der Amerikanische und Europäische Diabetes Verband erstellte eine Liste der Indikationen für die Nutzung einer Insulinpumpe für Kinder und Jugendliche mit T1D (49). Darunter fallen besonders jüngere Kinder und Säuglinge und solche mit einem schwer einstellbaren Diabetes. Letzteres umfasst neben Patienten, die bereits unter Folgeerkrankungen leiden, nächtliche Hypoglykämien oder ein Dawn Phänomen zeigen, auch Leistungssportler und schwangere Jugendliche. Neben den genannten Indikationen besteht auch bei psychischen Komponenten, wie einer Angst vor Nadeln oder einer subjektiven Einschränkung der Lebensqualität eine Indikation für eine Insulinpumpentherapie.

Vorteil der Insulinpumpentherapie ist die hohe Flexibilität innerhalb des Tagesablaufs. Eine basale Insulinrate kann stündlich angepasst werden und ermöglicht kurzfristige Änderungen von Aktivitäten und Nahrungsaufnahme. Daneben kann nächtlichen Hypoglykämien mittels Voreinstellung einer reduzierten Laufrate entgegengewirkt werden.

Durch die Verbindung aus CGM Sensoren und Insulinpumpe ergibt sich als neue Therapieform die sensorunterstützte Pumpentherapie (SuP). Sie gewährleistet eine kontinuierliche Messung des Blutzuckers bei nachführend angepasster Einstellung der Insulinboli. Eine Follow-Up Studie verglich die Langzeitblutzuckerwerte abhängig von Insulinpumpe und CGM Sensor innerhalb eines Zeitraums von 2,5 Jahren. 94% der Patienten waren Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren. CGM zusammen mit CSII zeigte niedrigere HbA1c Werte verglichen mit einer CSII-Therapie ohne Sensor. Der CGM Sensor schien dabei der entscheidende Faktor zu sein, denn auch die Gruppe ohne Pumpe mit Sensor zeigte bessere Werte als das Kollektiv mit Insulinpumpe ohne Sensor (50). Die Überlegenheit der SuP wird auch durch eine weitere multizentrische Studie mit 458 Patienten, darunter 156 Kindern, belegt. Bei einer Laufrate von einem Jahr wurde eine signifikant höhere HbA1c Senkung durch die sensorunterstützte Pumpentherapie verglichen mit multiplen Injektionen erreicht (51).

Die automatische Basalratenabschaltung stellt einen weiteren Entwicklungsschritt in Hinblick auf das Ziel einer künstlichen Pankreas dar. Dabei wird die Zufuhr der Basalrate bei abfallendem Blutzuckertrend automatisch für einen definierten Zeitraum gestoppt („Low Glucose Suspend“). Die Insulinzufuhr stellt sich anschließend nach einem programmierten Algorithmus automatisch wieder an, um eine überschießende Hyperglykämie zu verhindern (4). Die Summe nächtlicher Hypoglykämien konnte bei einer Patientengruppe von 16 bis 70 Jahren innerhalb von drei Monaten nachweislich gesenkt werden (5, 52). Eine weitere Studie schloss auch Kinder ab vier Jahren mit ein und zeigte eine Senkung von schweren und moderaten Hypoglykämien durch die automatische Abschaltfunktion innerhalb eines Zeitraums von sechs Monaten (52).

Insgesamt ergibt sich eine Überlegenheit der SuP gegenüber einer konventionellen intensivierten Insulintherapie in Bezug auf die langfristige Kontrolle des Blutzuckers.

2.7 Closed-Loop

Closed Loop bedeutet übersetzt ‚geschlossene Schleife‘. Damit ist ein System gemeint, bei dem eine Steuerung der Insulinzufuhr anhand der durch den Sensor gemessenen Werte erfolgt. Dazu werden Sensor und Insulinpumpe über eine Computer- oder Handysoftware gekoppelt. Diese errechnet aus den gemessenen Blutzuckerwerten des Sensors anhand eines definierten Algorithmus den Insulinbedarf und steuert dessen Zufuhr über die Pumpe.

Ziel der Entwicklungen ist eine geringere Schwankungsfrequenz mit Erhöhung der ‚time in range‘, sowie das Vermeiden nächtlicher Hypoglykämien.

Die Entwicklung hat in den vergangenen Jahren besonders im Hinblick auf die nächtliche Blutzuckerkontrolle beachtliche Fortschritte gemacht. Führendes System ist dabei aktuell die Insulinpumpe MiniMed 670G von Medtronic, die eine automatische Insulindosierung anhand der Sensorwerte ermöglicht (6, 53). Man spricht von einer Hybrid Aid Technologie (54).

Auch zum Dexcom Sensor existiert bereits eine kompatible Pumpe, die mit der Hybrid-AID Technologie arbeitet. Diese ist bisher jedoch in Deutschland noch nicht verfügbar. Das System agiert noch nicht vollkommen autonom. Eine manuelle Eingabe der Bolusraten zu den Mahlzeiten ist weiterhin notwendig.

Studien arbeiten daran auch diesen Mechanismus zu automatisieren und ein sogenanntes Advanced-Close-Loop System herzustellen. Voraussetzung für weitere Entwicklungen ist neben einer funktionierenden Insulinpumpe die zuverlässige Nutzung der CGM Sensoren. Eine ausreichende Genauigkeit muss durch häufige Kalibrierungen gewährleistet werden. Die Bereitschaft zum Tragen des Sensors wird bei den Kindern und Jugendlichen durch den Tragekomfort der Sensoren bestimmt (48).

2.8 Gegenüberstellung der Sensoren zur kontinuierlichen Glucosemessung von Medtronic, Abbott und Dexcom

Grundlegend muss zwischen iscCGM und rtCGM unterschieden werden. Dabei vertritt die Firma Abbott mit dem Freestyle Libre Sensor das Prinzip des Intermittent Scanning Glucose Monitoring, während Medtronic und Dexcom Sensoren zur Real Time Monitoring Therapie darstellen. Dabei wird bei der Firma Medtronic zwischen dem Guardian Connect Sensor und dem MinimedSystem unterschieden. Letzteres ist nur in Kombination mit der zugehörigen Pumpe verfügbar, während der Guardian Connect Sensor ohne Insulinpumpe verwendet wird.

Dies bedeutet, dass der Freestyle Libre als einziger gescannt werden muss, während die anderen Sensoren eine automatische Messung im 5 Minuten Takt ermöglichen. Daraus ergibt sich eine Differenz der Messreichweite von 1,4 cm bei Abbott zu 6 Metern bei den Herstellern Dexcom und Medtronic. Ausgelesen werden die Daten mit Hilfe eines Lesegerätes oder des Mobiltelefons. Dazu wurde für jeden Sensor eine eigene App entwickelt. Ein Transmitter dient der Datenübermittlung. Während er bei Dexcom und Medtronic einen zusätzlichen Zubehör darstellt, wird er bei Abbott in den Sensor integriert. Der Transmitter von Medtronic hat dabei die längste Haltbarkeit. Da die Messung durch den Freestyle Libre bewusst gesteuert und abgelesen wird, werden hier keine Voralarme und Blutzuckeränderungsraten angezeigt. Dennoch können in den neueren Geräten Alarmer voreingestellt werden, die bei hypo- oder hyperglykämischen Werten ein Warnsignal abgeben. Die Alarmfunktionen bei Dexcom und Enlite

sind in ihrer Funktion durch zusätzliche Signale bei abfallenden oder steigenden Blutzuckerverläufen erweitert.

Alle genannten Sensoren nutzen das Prinzip der elektrochemischen Blutzuckermessung im Unterhautfettgewebe. Daraus ergibt sich grundsätzlich kein Unterschied in der Messgenauigkeit. Dennoch dringen die Nadeln unterschiedlich tief in das Subkutangewebe ein. Der Dexcom Sensor hat dabei die höchste Eindringtiefe. Bei den Sensoren von Dexcom und Abbott ist keine zusätzliche blutige Messung notwendig, da die Sensoren werkskalibriert geliefert werden. Der Enlite Sensor muss dagegen zweimal täglich mittels zusätzlicher Messung an der Fingerbeere kalibriert werden.

Der Freestyle Libre wird aufgrund seiner Benutzerfreundlichkeit besonders häufig als Einsteigermodell genutzt. Durch eine Sensortragedauer von 14 Tagen sind bei maximaler Nutzungslänge nur zwei Sensoren pro Monat notwendig, was ihn im Vergleich kostengünstig macht.

Die rtCGM Sensoren gelten ebenso als kassenärztliche Leistung. Voraussetzung für die Kostenübernahme ist eine ärztliche Verordnung.

Das aktuelle Sensormodell von Dexcom hat eine Liegedauer von zehn Tagen. Der Enlite Sensor erfordert mit einer Liegedauer von sechs Tagen den häufigsten Sensorwechsel. Durch die Notwendigkeit von sechs Sensoren pro Monat sind die Kosten damit am höchsten. Sein Vorteil besteht in der Möglichkeit der sogenannten Hybrid-Aid Technologie. Bei kombinierter Nutzung des neuesten Pumpen- und Sensormodells von Medtronic ist eine Adaptierung der Basalrate anhand der durch den Sensor gemessenen Werte möglich.

Dexcom hat ebenso eine kompatible Pumpe, die mit der Hybrid Aid Technologie arbeitet. Jedoch ist sie zum aktuellen Zeitpunkt in Deutschland nicht verfügbar. Seit dem Frühjahr 2020 ist jedoch eine mit dem Dexcom Sensor kompatible Pumpe, die über die automatische Basalratenabschaltung verfügt, zugelassen.

Abbott ist zum aktuellen Zeitpunkt noch in der Entwicklung eines kompatiblen Systems in Richtung eines Closed Loop Verfahrens.

Ein weiterer Vorteil von Medtronic entsteht durch die fehlende Altersbeschränkung. Bei Kindern unter zwei Jahren ist er bisher als einziger Sensor zugelassen. Ab diesem Zeitpunkt kann auch der Dexcom Sensor verwendet werden. Der Freestyle Libre kann erst ab einem Alter von 4 Jahren verwendet werden. Dexcom zeichnet sich durch eine Zulassung für einen Wasserkontakt von bis zu 24 Stunden aus. Die beiden anderen Sensoren gewährleisten nur eine halbe Stunde Wasser-undurchlässigkeit (6, 55, 56).

Im pädiatrischen Fachbereich ist außerdem auch der Sensor von Medtrum als Vertreter der rtCGM Sensoren für Kinder ab zwei Jahren zugelassen. Da der Sensor in dieser Arbeit nicht betrachtet wird, soll er hier nur der Vollständigkeit halber genannt werden.

Eine tabellarische Gegenüberstellung erfolgt in der folgenden Übersicht:

Tabelle 1: Gegenüberstellung der betrachteten Sensortypen (57)

Sensortypen	Dexcom	Freestyle libre	Enlite	
			Guardian Connect	MiniMed System
Messtechnik	rtCGM	FGM	rtCGM	
Sensor-Liegedauer	10 d	14 d	6 d	7d
Messung	Alle 5 min	Bei Sensorscannen	Alle 5 min	
Anbringung	eigenständig	eigenständig	eigenständig	
Größe		Ø 35mm	0,52 x 0,25 mm	
Länge subkutan	12,7 mm	5 mm	8,75 mm	
Transmitter	Dexcom G6 Transmitter	Daten werden nicht gesendet, sondern mittels Lesegerät vom Sensor gescannt	Guardian TM Connect Transmitter	Guardian TM 3 Link Transmitter
Zulassung	Ab vollendetem 2 LJ	Ab vollendetem 4 LJ.	Keine Altersbeschränkung	Minimed 670 G als einzige erst ab vollendetem 7. LJ (Pumpe)
Startzeitraum	2h	1h	5 min nach 1. Kalibrierung	
Wasserdichte	2,4m tief; 24 h	1m tief, 30 min	2,4m tief, 30 min	
Reichweite	6 m	1-4 cm	6 m	2m
Alarmfunktion	Vorab-Alarm (bald niedriger Wert); Änderungsraten, Grenzwerte	Grenzwert (ab 2. Gene-ration) , Signalverlust	Änderungsraten, Grenzwerte, Vorwarnungen,	
Kalibrierung	nein (nur in Ausnahmesituationen) werkskalibriert	nein (nur in Ausnahmesituationen), werkskalibriert	2 Kalibrierungen pro Tag, mind. alle 12h; am ersten Tag 2h und 6h nach Legen des Sensors; Alarmierung, wenn Kalibrierung notwendig	
Sensorstelle	Abdomen, Gluteus	Humerus	Abdomen, Gluteus,	
Ungefähre Kosten pro Monat	204 € (bei drei Sensoren zu je 68 €)	120€ (bei 2 Sensoren zu je 60 €)	360€ (bei 5 Sensoren zu je 72 €)	
Besonderheit	Automatische Ab- und Zuschaltung bei zu drohender Hypoglykämie (bei Verwendung von t:slim XS Pumpe)			Smart Guard = autom. Ab- und Zuschaltfunktion bei drohender Hypoglykämie; ab 670G Smart Guard Auto.Modus= autom. Regelung der basalen Insulinabgabe

	<p>Abbildung 3: G6 Transmitter und Sensor(58)</p>	<p>Abbildung 4: Freestyle Libre Sensor frontal (39)</p>	<p>Abbildung 5: Enlite Sensor und Transmitter (6)</p>
--	---	---	---

2.9 Kontaktekzem

Man unterscheidet zwischen irritativen und allergischen Kontaktekzem. Auslöser sind Reizstoffe gegenüber Allergene.

Das irritative oder auch toxische Kontaktekzem beschreibt eine Entzündungsreaktion der Haut ohne Aktivierung des Immunsystems. Ursächlich können dabei eine Vielzahl von Substanzen, wie beispielsweise Chemikalien oder Seifen sein. Neben der Noxe bestimmen zahlreiche Einflussfaktoren die Ausprägung der Reaktion. Die Ätiopathogenese stellt ein Zusammenspiel aus Umwelteinflüssen, Stoffeigenschaften und Patientenfaktoren dar. Letzteres wird durch die Beschaffenheit und Sensibilität der Haut definiert. Atopiker sind deutlich häufiger betroffen. Hier kann ein irritatives in ein allergisches Kontaktekzem übergehen.

Das allergische Kontaktekzem ist mit einem Anteil von nur 20 % deutlich seltener. Immunologische Faktoren sind ursächlich für die verzögerte allergische Reaktion vom Typ IV. Diese Immunantwort besteht aus zwei Phasen: Einer Sensibilisierung mit Antikörperbildung und einer Hautreaktion bei erneutem Kontakt. Die erste Phase, in der sich die T- Zellen des Immunsystems auf ein Antigen sensibilisieren, kann Tage bis Jahre andauern. Bei erneuter Allergenexposition setzen die sensibilisierten T-Zellen Zytokine frei und rekrutieren weitere Entzündungszellen. Es kommt zum charakteristischen Bild des allergischen Kontaktekzems.

Zahlreiche Allergene können eine solche Typ IV Reaktion hervorrufen. Es kann zu Kreuzreaktionen kommen. Das heißt, dass eine Substanz A T - Zellen sensibilisiert, die auch auf eine ähnliche Substanz B reagieren.

Die klinische Ausprägung der beiden Formen des Kontaktekzems ist sehr variabel. Eine Unterscheidung anhand der klinischen Darstellung ist nicht möglich. Das Erscheinungsbild kann von leichten Rötungen bis hin zu Erosionen, Blasen und Krusten reichen. Die Intensität der Reaktion ist dabei abhängig von Dauer, Okklusion und Lokalisation des Allergens.

Beim irritativen Kontaktekzem stehen die Schmerzen im Vordergrund, während beim Ekzem allergischer Genese der Juckreiz das Leitsymptom darstellt. Die Reaktion ist zunächst auf den Ort der Allergenexposition begrenzt und breitet sich im Verlauf weiter aus. Spezifische Muster in der Gestalt des Auslösers sind typisch.

Diagnostisch kommt neben der klinischen Anamnese und Untersuchung ein Epikutan- oder Patch-Test in Frage. Dabei werden Pflaster, die mögliche Allergene enthalten, auf dem oberen Rücken befestigt und 48 - 96 Stunden dort belassen. Im Anschluss erfolgt die klinische Auswertung. Bei einer Hautreaktion ist der Test als positiv zu bewerten. Allerdings sind falsch-positive Ergebnisse bei Hautreizungen durch das Pflaster, sowie Kreuzreaktionen gegen ein anderes Antigen möglich. Auch eine durch den Epikutantest hervorgerufene Sensibilisierung ist möglich (59).

Nach Vermeidung der allergischen Noxe kann eine Abheilung in Form einer groblamellösen Abschuppung bis zu drei Wochen andauern. Die Sensibilisierung besteht jedoch lebenslang (60, 61).

Tabelle 2: Tabellarische Gegenüberstellung der Kontaktdermatitis irritativer und allergischer Genese

Tabellarische Gegenüberstellung der beiden Reaktionstypen:

	ICD	ACD
Häufigkeit	> 80 %	Selten < 5 %
Ursache	Allgemeine Irritation der Hautbarriere, lange Abdeckung (Okklusion), Schwitzen, Pflasterentfernung	Längere Allergenexposition (Acrylate, Isobornylacrylat, Kolophonium etc.)
Symptome	Hauptsächlich Rötung (Erythem)	Starker Juckreiz, Rötung, ggf. Blasen und Nässen
Unterschiede	Symptome intermittierend und unterschiedlich ausgeprägt; Ausschlussdiagnose bei fehlender Sensibilisierung	Symptome bei jedem Tragen nach 24-48 Stunden Beginn, Crescendocharakter Allergietest (Epikutantest) beweisend

2.10 Hautreaktionen unter Nutzung von Sensoren zur kontinuierlichen Glucosemessung

Die Bedeutung der Sensoren zur kontinuierlichen Glucosemessung wird zunehmend wichtiger im Therapieregime des Typ 1 Diabetes (vgl. 2.5). Ihre Nutzung wird in den Leitlinien zur Therapie des Typ 1 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen eindeutig empfohlen und ist Voraussetzung für die Weiterentwicklung neuester Therapieoptionen (44).

Neben Messungenauigkeiten wird eine weitere Problematik bei der Nutzung der CGM Sensoren immer deutlicher: das Auftreten von Hautreaktionen.

Berg et al. führte eine Befragung zu Hautreaktionen aufgrund von Sensor- und Insulinpumpennutzung bei Typ 1 Diabetes mit 144 Patienten durch (13). Das Kollektiv beinhaltete Teilnehmer von 2 bis 20 Jahren. Unter den Befragten konnten 83 Patienten über Erfahrungen zur Sensornutzung berichten. 79,5 % gaben an, dermatologische Komplikationen aufgrund der Sensoren gehabt zu haben, darunter 70 % Juckreiz, 46 % Ekzeme und 33 % Erosionen. Sieben Patienten hatten die Therapie mit den Sensoren bereits beendet, sodass zum Zeitpunkt der Befragung noch 76 Patienten einen Sensor nutzen. Unter den aktuellen Nutzern lag der Anteil an Betroffenen mit Hautreaktionen bei 46 %. Die Nutzer wurden in zwei Altersgruppen von 0 bis 11 und von 12 bis 20 Jahren eingeteilt. Dabei fiel kein altersabhängiger Unterschied auf. Um Risikofaktoren zu evaluieren, wurden die Patienten mit Hautproblemen mit denjenigen ohne verglichen. Dabei konnte kein Unterschied in Geschlecht, HbA1c, BMI oder Atopieneigung festgestellt werden. Einziger signifikanter Gruppenunterschied ergab sich hinsichtlich der Tragedauer. So zeigten Patienten, die die Sensoren für weniger als ein Jahr nutzten weniger Hautprobleme. Ein Vergleich der Häufigkeit von Reaktionen zwischen den verschiedenen Sensorherstellern zeigte ein geringeres Auftreten von Reaktionen unter Nutzung des Freestyle Sensors, verglichen mit Dexcom und Enlite.

Es erfolgte außerdem ein Vergleich der Reaktionen unter CGM Nutzung verglichen mit Reaktionen auf die Insulinpumpe. Die Häufigkeit von Hautreaktionen war bei CGM verglichen mit CSII Nutzung ähnlich. Jedoch ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Intensität der Reaktionen. Die Patienten sollten die Intensität der Reaktionen auf einer Skala von 1 (= keine Probleme) bis 5 (= sehr starke Probleme) beurteilen. Die Bewertung der klinischen Symptome fiel in der CGM Gruppe signifikant höher aus. Eine Follow-Up Studie fünf Monate später zeigte eine reduzierte Lebensqualität bei den Patienten mit Hautsymptomen (62).

Die Erstpublikation zur Thematik "Hautreaktionen unter Sensornutzung bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes" erschien 2016. Hier erfolgte eine Falldarstellung eines zwei Jahre alten Mädchens, bei dem gravierende Hautreaktionen gegenüber dem Dexcom Sensor aufgetreten waren. Die Bilddokumentation zeigt ein papulöses, erythematöses Ekzem in Form

und Größe des Sensors. Es waren besonders die Stellen gerötet, die unter dem Sensormantel lagen. Auch bei einem Wechsel der Injektionsstelle trat die Reaktion mit ähnlichem Erscheinungsbild erneut auf. Zunächst wurde ein irritatives Kontaktekzem vermutet. Da Fettlotion und topische Glukokortikoide keine Besserung brachten, wurde das klinische Bild erneut bewertet. Man kam zu dem Schluss, dass es sich um eine allergische Reaktion gegenüber dem Pflaster oder dem Gehäuse des Sensors handeln musste (63).

2.11 Mögliche Kontaktallergene in sensorunterstützter Pumpentherapie

Als Antwort auf die zahlreichen Hautreaktionen unter Sensortherapie bei T1D entstanden zahlreiche klinische und experimentelle Studien, um die ursächlichen Allergene zu identifizieren.

Im Fokus der Allergenidentifikation standen dabei verschiedene Acryle. Die Verbindungen sind sowohl in Pflastern, Pumpen als auch Sensoren enthalten. Die American Contact Dermatitis Society (ACDS) verlieh dabei einem Stoff dieser Gruppe den Titel 'Contact Allergen of the Year 2020'. Bei diesem Stoff handelt es sich um Isobornyl Acrylat (IBOA), einem Acrylsäureester. 1995 wurde dabei erstmals von Busschots et al. über eine Kontaktallergie gegen IBOA berichtet. Die Hautreaktion trat um die Injektionsstelle der Pumpe auf. Mittels Gaschromatographie und Massenspektrometrie (GC-MS) konnte IBOA in der Patch-Insulinpumpe OmniPod nachgewiesen werden. Diese Pumpe kommt sowohl als primär sensibilisierendes Allergen als auch als Aktivator bereits sensibilisierter T-Zellen in Betracht (8, 10). Die Sensoren wurden mittels GC-MS auf das Vorhandensein von IBOA hin analysiert. Man identifizierte IBOA sowohl im Freestyle Libre als auch im Enlite Sensor (9, 10, 64). Dabei scheint die Substanz nicht im Klebepflaster, sondern im Sensor selbst Verwendung zu finden. Vermutlich wird der Klebstoff genutzt, um die Ober- mit der Unterseite des Sensors zu fixieren. Möglicherweise migriert er von dort in Richtung des Pflasters. Allerdings bleibt eine klare Stellungnahme der Hersteller zu den genauen Inhaltsstoffen bisher aus (65, 66).

Im Dexcom G6 hingegen konnte der Acrylsäureester nicht detektiert werden(9).

Eine Studie von Herman et al. untersuchte 15 Patienten, die allergisch auf den Freestyle Libre Sensor reagierten. Dabei traten Reaktionen auf den Klebstoff des Sensors auf. Ein Patch-Test bestätigte bei 13 der Patienten eine Sensibilisierung gegenüber IBOA, während Reaktionen gegenüber anderen Stoffen kaum beobachtet wurden (65). Eine Studie von Mowitz et al. aus dem Jahr 2019 untersuchte weitere sieben Patienten nach Hautreaktionen auf den Freestyle Libre Sensor. Dabei wurde N,N-dimethylacrylamide (DMAA) als weiteres Kontaktallergen identifiziert. Alle sieben Patienten zeigten eine Sensibilisierung gegenüber DMAA, sechs

davon zusätzlich gegenüber IBOA. Dabei reagierten die Betroffenen sowohl gegen das Klebepflaster als auch gegen Acetonbestandteile des Sensors (67).

Da auch Reaktionen gegenüber dem Dexcom Sensor beobachtet wurden, muss hier ein anderer Inhaltsstoff als Allergen fungieren. Ein Epikutantest nach Reaktion auf den Dexcom Sensor zeigte eine Sensibilisierung gegenüber Ethyl-Cyanoacrylat.

Peeters et al. schildern zwei weitere Fälle mit Reaktionen gegenüber dem Dexcom G4 Sensor. In dieser Studie konnte 2-Ethyl-Cyanoacrylat sowohl im Klebestoff des Pflasters, als auch im Sensor selbst nachgewiesen werden (68). Der Hersteller Dexcom bestätigte daraufhin ein Vorkommen von Ethyl-Cyanoacrylat zur Befestigung der Ummantelung des G4 Sensors (63). Als Reaktion auf die Meldungen änderte Dexcom das Verfahren zur Fixierung des Gehäuses. So kamen mit dem Dexcom G5 und G6 zwei Sensoren auf den Markt, die ohne Ethyl-Cyanoacrylat hergestellt werden (69).

Lombardo et al. testete weitere 18 Personen, nachdem sie Hautreaktionen unter Nutzung von Sensoren zur kontinuierlichen Glucosemessung zeigten. Dazu wurden Patch-Tests mit Standardallergenen, sowie eine spezielle Testreihe mit Plastik und Klebstoffen durchgeführt. 66,7 % aller Patienten reagierten dabei positiv auf die Allergenexposition. 41,1 % zeigten auch eine Sensibilisierung gegenüber Kolophonium. Dieser aus Baumharz gewonnene Stoff ist ein weiteres bekanntes Allergen und wird zur Herstellung von Klebstoffen genutzt (70). Der Hersteller Medtronic bestätigte bereits ein Vorkommen von Kolophonium im Enlite Sensor (71).

Herman et al. veröffentlichte 2020 eine weitere Studie zu dieser Thematik. Es wurden Epikutantests zahlreicher Allergene an zwölf Patienten durchgeführt. Neben IBOA wurden eine Acrylatreihe, ein Korbblütler-, sowie ein Sesquiterpenlactonmix (SLM) getestet. Dabei zeigte 1/12 der Patientenstichprobe eine positive Reaktion gegenüber Korbblütlern. 5/12 reagierten auf SLM. Nur drei der zwölf Patienten reagierten auf weitere Acryle. Insgesamt ist eine Ko-Sensibilisierung wahrscheinlicher als einer Kreuzreaktion (71, 72).

Herman et al. postulierte außerdem das Vorkommen von Hydrochinon-monomethylether (HMME) im Freestyle Libre Sensor. Diese Substanz stabilisiert Acrylate und kann zu Hautpigmentierungen führen. Da unter Nutzung des Freestyle Libre Sensors die Entstehung von Leukodermen beobachtet wurde, wird HMME als ursächliche Substanz angenommen (73).

Weiterhin bleibt nicht abschließend geklärt, welche der beschriebenen Substanzen bei der Herstellung der einzelnen Sensoren verwendet werden. Zum aktuellen Zeitpunkt steht eine umfassende Veröffentlichung der Bestandteile durch die Firmen noch aus.

2.12 Therapieoptionen bei allergischer Kontaktdermatitis

Ätiopathogenetisch löst der Hautkontakt mit einer spezifischen Substanz eine allergische Dermatitis aus. Die primäre Therapie besteht demnach in der Meidung dieser Noxe. Da die Sensibilisierung dauerhaft besteht, ist auch die Allergenkenz lebenslang erforderlich.

Weiterhin können unterstützende Maßnahmen eine Linderung der Entzündung bewirken. Dazu werden kühlende Kompressen auf die betroffenen Stellen gelegt.

Medikamentös sind vor allem immunsupprimierende und –modulierende Substanzen wirksam. Am häufigsten finden dabei Glukokortikoide aufgrund ihrer langjährigen Erfahrung Anwendung. Je nach Schweregrad des Ekzems werden sie topisch oder systemisch angewandt. Supportiv können Antihistaminika den Juckreiz lindern (60, 61).

Aktuell wird der Einsatz von Calcineurin-Inhibitoren in der Therapie der allergischen Kontaktdermatitis diskutiert. Durch eine Blockade der T-Zell-Aktivierung wird eine antiinflammatorische und immunmodulierende Wirkung erreicht. Im Rahmen einer lokalen Anwendung soll eine systemische Immunsuppression vermieden werden ohne den durch Kortikoide verursachten Nebeneffekt einer Hautatrophie zu verursachen (74). Experimentelle Studien konnten bereits zeigen, dass Tacrolimus einen modulierenden Effekt auf die Sensibilisierung von dendritischen Zellen im Rahmen einer Kontaktdermatitis hat (75).

In einer 2014 erschienenen klinischen Studie wurden 82 Patienten mit einer Kontaktallergie mit Tacrolimus behandelt. Die Patienten trugen eine 0,1 % des Wirkstoffs enthaltende Creme zweimal wöchentlich für einen Zeitraum von vier Wochen auf. Der Grad der Symptomausprägung wurde durch Patienten und Untersucher separat evaluiert. Die Läsionen wurden dazu anhand ihrer klinischen Schwere auf einer Skala von 0 bis 4 bewertet. Zusätzlich wurde der subjektive Juckreiz durch die Patienten anhand einer visuellen Analogskala angegeben. Nach vier Wochen wurde das klinische Ansprechen in keine Antwort (0-25 %), mild Antwort (25-50 %), moderat (50-75 %) und vollständige Besserung (75-100 %) eingeteilt. Die Einschätzung der Patienten fiel besser als die Bewertung durch die Untersucher aus. Insgesamt bewerteten 23,2 % das Outcome als vollständige Besserung und 34,1 % als moderates Ansprechen auf den Wirkstoff. Der subjektiv bewertete Juckreiz besserte sich von 7.5 auf 3.5 Punkte in der VAS. Der Anteil der Patienten mit keinen bis mildem Ansprechen auf den Wirkstoff betrug sowohl bei Patienten- als auch bei Untersucherevaluation weniger als die Hälfte (76).

Der alternative Immunmodulator Pimecrolimus hat sich bereits in der Behandlung der Kontaktdermatitis der Hände als wirksam erwiesen (77). Dabei soll Pimecrolimus im Gegensatz zu Tacrolimus besonders die zweite Phase der Kontaktdermatitis, die Phase der Entzündungsreaktion, supprimieren. Tacrolimus hingegen greift vor allem in die erste Phase der Sensibilisierung ein (78). Obwohl Tacrolimus mit niedrigeren Wirkdosen auskommt, zeigt

Pimecrolimus ein geringeres Potenzial für eine systemische Immunsuppression (79). Eine Wirkung von Pimecrolimus in der Kontaktallergie gegen Nickel konnte bereits gezeigt werden (80, 81). Beide Substanzen werden auch in der Therapie der Kontaktdermatitis bei Kindern als wirksam angenommen. Umfassende Studien hierzu stehen bisher noch aus (82).

Lösungsansätze in der Nutzung von Sensoren zur Diabetestherapie sollen durch eine künstliche Trennwand zwischen Sensor und Haut geschaffen werden. Ziel ist dabei den Kontakt zwischen Haut und Allergenen und damit den allergischen Prozess zu unterbinden.

Eine Follow-Up Studie zeigte, dass Hautschutzcremes in der Therapie unwirksam sind. 79 % der befragten Patienten mit Hautreaktionen unter Sensortherapie zeigten trotz Schutzcreme auch nach fünf Monaten keine Besserung (62).

2019 veröffentlichten Kamann und Opiel eine erste evaluierende Studie zu den Therapieoptionen bei Hautproblemen unter CGM Nutzung. Untersucht wurde ein 12-jähriger Junge mit T1D der unter Sensortherapie eine gravierende, allergische Kontaktdermatitis entwickelt hatte. Therapeutisch wurde auch hier ein erster Versuch unter Anwendung eines Hautschutzsprays unternommen. Hierunter ergab sich keine Besserung. Daraufhin fixierte man zwei Hydrocolloidpflaster von Hansaplast zwischen Sensor und Haut. So sollte der Kontakt zum Allergen und die darauffolgende allergische Reaktion verhindert werden. Nach einer Beobachtung von neun Monaten gelang es, die Therapie mit dem Freestyle Libre Sensor unter Nutzung des Hydrocolloidpflasters fortzuführen. Die Hautreaktion konnte soweit reduziert werden, dass ein frühzeitiger Wechsel des Sensors kaum mehr notwendig war (15).

2020 veröffentlichte Kamann et al. eine weitere Studie zur Therapie der allergischen Dermatitis unter Sensortherapie. Es wurden acht Patienten mit allergischer Kontaktdermatitis nach Sensornutzung rekrutiert. Zur Linderung der Symptomatik wurden verschiedene Hydrocolloidpflaster zwischen Haut und Sensor befestigt. Fünf Patienten erhielten dabei ein Hansaplast Blister Pflaster, zwei das Cutimed Hydro B von BSN und ein Patient wurde mit dem Stomahesive Baseplate von Convatec behandelt. Alle acht Patienten konnten die Therapie unter Nutzung der Hydrocolloidpflaster weiterführen (14).

Hydrocolloide werden normalerweise zur Therapie chronischer Wunden genutzt. Sie haben absorptive Eigenschaften, so dass sie im feuchten Milieu ihre Anwendung finden. Der Hauptvorteil besteht in ihrer langen Tragedauer auf der Haut, der eine simultane Anwendung mit den Sensoren ermöglicht (83). Ein Pflasterwechsel kann gleichzeitig mit dem ohnehin erforderlichen Sensorwechsel nach 7 bis 14 Tagen erfolgen. Voraussetzung für einen Therapieerfolg unter Anwendung von Unterpflastern ist deren Acrylatfreiheit und der Ausschluss von Messfehlern.

2.13 Therapieoptionen bei irritativer Kontaktdermatitis im Rahmen einer Sensortherapie bei T1D

Das irritative Kontaktekzem verschwindet üblicherweise auch ohne Therapie binnen weniger Tage. Voraussetzung dafür ist eine ausreichende Hautpflege. Ernährung, Hydratation und topische Pflege spielen eine entscheidende Rolle, um die Integrität der Haut aufrechtzuerhalten (84). Neben einer ausreichenden Basisbehandlung mit Lotionen und Cremes, sind zahlreiche Produkte verfügbar, die die Hautbarriere stärken sollen.

Prophylaktisch kann mit nasalen Steroiden oder Barriersprays gearbeitet werden. Im Rahmen der CGM Therapie werden entsprechende Produkte schon vor der Injektion des Sensors verwendet, um präventiv einer irritativen Reaktion vorzubeugen. Seitens der Hersteller wird die Anwendung dieser Produkte zur Vermeidung von Hautirritationen nicht empfohlen (85).

zeigt eine Übersicht der verfügbaren Barriersprays (84). Cavilon Spray enthält Acrylate, die bei einer allergischen Kontaktallergie eine Aggravation der Symptomatik auslösen können (86).

In der CGM Therapie kommen weitere Hilfsmittel zum Einsatz, um den Halt des Sensors zu verbessern. Sie werden angewendet, wenn die klassischen Pflaster nicht vertragen werden oder keinen ausreichenden Halt gewährleisten. Neben flüssigen Sprays und Pflastern, werden auch Verbände genutzt, um eine Fixierung ohne Klebstoff zu ermöglichen. Aktuelle Studien weisen darauf hin, dass eine höhere Zufriedenheit der CGM Therapie durch Hilfsprodukte zur besseren Pflasterhaftung und -verträglichkeit erreicht werden kann (87).

Ein weiterer Aspekt in der Vermeidung der irritativen Kontaktdermatitis stellt die korrekte Entfernung von Sensoren und Pflastern dar. Eine hautschonende Technik ist die Voraussetzung für eine langfristige Hautintegrität. Sie sollte unter entsprechender Schulung durch einen Diabetologen erfolgen (84). Ergänzend sind zur Pflasterentfernung Hilfsprodukte verfügbar, die die Ablösung des Klebefilms erleichtern. Alternativ können konventionelle Öle die Lösbarkeit des Pflasters verbessern. Durch eine hautschonende Entfernung des Pflasters kann einer reaktiven Dermatitis vorgebeugt werden.

Die folgende Tabelle soll einen Überblick der verfügbaren Medizinprodukte zur Therapie der irritativen Kontaktdermatitis geben:

Tabelle 3: Übersicht der Hilfsmittel bei irritativer Kontaktdermatitis (84)

Produktart	Produktname	Vorteile	Ergänzungen
Hautprotektion und Hautbarriere	Nasale Steroide (Fluticason etc.)	-Rezeptfrei -Soll hypersensitive Reaktionen reduzieren	-Hautatrophien bei chronischer Nutzung möglich
Flüssige Barriersprays und Tücher	<ul style="list-style-type: none"> ○ Cavilon No Sting Barrier ○ IV Prep (Smith&Nephew) ○ Bard (Bard Medical) ○ SurePrep (Medline) ○ Skin prep/no-sting skin prep (Smith&Nephew) ○ AllKare (ConvaTec, Inc) 	<p>-Milde Pflasterreaktionen können reduziert werden</p> <p>-Außer SurePrep(Medline) sind alle Produkte wasserdicht und atmungsaktiv</p>	<p>-Inhaltsstoffe Cavilon: Hexamethyldisiloxane, Isooctan, Acrylat-Terpolymer, Polyphenylmethylsiloxane</p> <p>-SurePrep (Medline) und no-sting skin prep können auch auf bereits geschädigter Haut verwendet werden</p>
Barrierepflaster	<ul style="list-style-type: none"> ○ Opsite IV3000 (Smith&Nephew) ○ VARIHESIVE E (ConvaTec) ○ COMFEEL Plus(Coloplast GmbH) ○ Tegaderm or Tegaderm HP ○ Hydrocolloidverbände: DuoDERM Toughpads (Dynarex) Dynaderm™ 	<p>-Höhere Protektion vor Hautirritationen als Flüssigfilm</p> <p>-Teilweise auch bei allergischen Reaktionen hilfreich</p> <p>-Tegaderm bereits in vorgeschrittener Größe</p> <p>-Hydrokolloide stellen dickste Barriere dar</p> <p>-Verstärkung der Adhäsion möglich (siehe Produkte die unter Haftung erneut genannt werden)</p>	<p>-Müssen zwischen Sensor und Haut geklebt werden</p>
Unterstützende flüssige Klebstoffe	<ul style="list-style-type: none"> ○ Skin Tac™ (Torbot) ○ (No Sting) Skin Prep (Smith&Nephew) ○ Matisol (Eloquest) 	<p>-Verstärken zusätzlich Hautbarriere</p> <p>-Matisol bietet stärkste Haftung</p>	

<p>Haftungs- verstärker in Pflaster- oder Tapeform</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ IV3000 (Smith&Nephew) ○ Tegaderm HP ○ Hypafix ○ Blenderm (3M) ○ Transpore Surgical Tape ○ Kinesiotape ○ Speziell für Diabetes entwickelte Sticker <li style="padding-left: 40px;">GrifGrips <li style="padding-left: 40px;">RockaDex <li style="padding-left: 40px;">Simpatch™ ○ Selbstklebende Binden: <li style="padding-left: 40px;">Coban <li style="padding-left: 40px;">Ace <li style="padding-left: 40px;">Bands4Life 	<p>-Speziell für Diabetes entwickelte Pflaster in passgenauer Form und bunten Mustern für Kinder gewährleisten auch im Schwimmbad besseren Halt</p> <p>-Nichtklebende Bänder als Alternative bei Pflasterunverträglichkeit</p>	
<p>Pflasterentfernung</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Uni-solve (Smith&Nephew) ○ Detachol (Eloquest) ○ Tac Away (Torbot) ○ AllKare (ConvaTec Inc) 		

Die dick gedruckten Hilfsmittel finden vermehrt Verwendung bei den im Rahmen unserer Studie Befragten.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Das untersuchte Kollektiv umfasst 73 Kinder und Jugendliche der diabetologischen Sprechstunde am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (ZKJM) der Universitätsmedizin Mainz. Dabei wurden alle Patienten eingeschlossen, die einen Sensor zur kontinuierlichen Glucosemessung nutzten oder in der Vergangenheit genutzt hatten und im Zeitraum von September 2019 bis Juli 2020 die diabetologische Sprechstunde besuchten.

Patienten, die den Sensor gewechselt hatten, wurden dabei mehreren Sensorgruppen zugeteilt und für die jeweilige Gruppe einzeln gewertet. Daraus ergeben sich insgesamt 96 ausgewertete Sensorereignisse.

Das befragte Kollektiv umfasst Patienten im Alter von 5 bis 19 Jahren

Tabelle 4: Altersverteilung

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	5,00	3	4,1
	6,00	3	4,1
	7,00	3	4,1
	8,00	7	9,6
	9,00	6	8,2
	10,00	3	4,1
	11,00	9	12,3
	12,00	3	4,1
	13,00	10	13,7
	14,00	3	4,1
	15,00	5	6,8
	16,00	2	2,7
	17,00	11	15,1
	18,00	4	5,5
	19,00	1	1,4
Gesamt	73	100,0	

Tabelle 5: Auswertung der Altersstatistik

Statistiken		
Alter in Jahren		
N	Gültig	73
	Fehlend	0
Mittelwert		12,1370
Median		12,0000

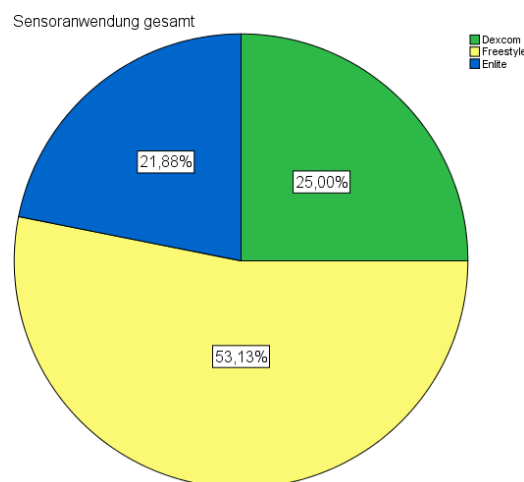
Mittelwert und Median der Altersverteilung liegen um das 12. Lebensjahr, so dass hier eine Normalverteilung vorliegt.

Tabelle 6: Geschlechterverteilung

Geschlecht		Häufigkeit	Prozent
Gültig	männlich	34	46,6
	weiblich	39	53,4
	Gesamt	73	100,0

Das Verhältnis von Männern zu Frauen beträgt 46,6 % zu 53,4 %.

Abbildung 6: Kreisdiagramm aller Sensoranwendungen



3.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte durch die Diabetologen im Rahmen der Diabetes-Sprechstunde der pädiatrischen Ambulanz der Uniklinik Mainz. Die Befragung fand im Zuge der regulären Anamnese statt. Ab einem Alter von 7 Jahren konnten die Patienten die Fragen selbstständig beantworten. Die Kinder unter 7 Jahren bekamen beim Beantworten der Fragen Hilfe Ihrer Eltern. Ein Vergleich der Werte des subjektiven Leidens der Patienten zeigt, dass zwischen den Patienten, die die Fragen selbstständig beantworteten und denen, die die Hilfe Ihrer Eltern bekamen kein signifikanter Unterschied besteht. In beiden Gruppen liegt der Mittelwert des subjektiven Leidens insgesamt bei einer mittelschweren Beeinträchtigung (=3). Daraus wird postuliert, dass die Eltern das Leiden Ihrer Kinder insgesamt nicht höher einstufen als die Betroffenen selbst. Die beiden Gruppen konnten deshalb gemeinsam analysiert werden. Die HbA1c Werte sowie die Dauer der Sensorennutzung wurden den Patientenakten entnommen. Bei schweren Verläufen fertigten die Familien eine Fotodokumentation an und stellten diese dem Ärzteteam zur Verfügung.

Die Daten wurden im Zeitraum von September 2019 bis Juli 2020 erhoben. Aufgrund der Coronapandemie mussten die Ambulanzvorstellungen ab März 2020 reduziert werden, weshalb weder eine vollständige Datenerhebung bei allen Sensorträgerpatienten noch eine ursprüngliche Ausweitung der Erhebung auf andere diabetologische Schwerpunktzentren erfolgen konnte. Dadurch wurde das Patientenkollektiv reduziert.

3.3 Erhebungsbogen

Der Erhebungsbogen wurde mit dem Ziel einer klinikinternen Qualitätskontrolle im Rahmen meiner Famulatur entworfen. Da in der Vergangenheit zunehmend Reaktionen beobachtet wurden, sollte eine ausführliche Dokumentation erfolgen, um eine Übersicht über die Relevanz der Problematik zu gewährleisten.

Zu Beginn der Datenerhebung war die Studienlage spärlich. Die Problematik wurde im Laufe der Befragung immer relevanter und durch weitere internationale Studien fokussiert. Daraus ergab sich die Auswertung der Erhebung im Zuge einer Doktorarbeit.

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die im Befragungszeitraum in der Diabetesambulanz am ZKJM vorgestellt wurden und einen CGM Sensor nutzten, sowie diejenigen, die von Hautreaktionen unter Sensortherapie in der Vergangenheit berichteten. Um dieses Einschlusskriterium zu erfüllen wurde in Frage 1 nach der aktuellen Nutzung eines CGM Gerätes gefragt und in Frage 11 nach einer Therapiefortführung. So konnten auch Patienten eingeschlossen werden, die die CGM Therapie aufgrund von Hautreaktionen nicht weiter fortsetzen konnten und damit besonders von der Problematik betroffen waren.

Neben der Häufigkeit der Reaktionen sollte ein Vergleich zwischen den unterschiedlichen Sensorherstellern erfolgen. Ziel dabei war es, den Sensor mit der günstigsten Verträglichkeit herauszuarbeiten, um das Therapieregime entsprechend anzupassen.

Dazu wurde in Frage 4 eine Tabelle entworfen, in welcher alle bisher genutzten Systeme mit Angaben zu Hautreaktionen - ja/nein und der jeweiligen Tragedauer in Monaten angegeben werden mussten. Die Patienten, die zwei (n = 23) oder drei (n = 2) Sensorsysteme genutzt hatten, wurden mehrfach gewertet. So konnte gewährleistet werden, dass bei einem Sensorwechsel aufgrund von Hautreaktionen der ursächliche Sensor in die Analyse einbezogen wurde. Die verschiedenen Sensormodelle eines gemeinsamen Herstellers wurden aufgrund einheitlicher Zusammensetzung der Bestandteile als eine Gruppe zusammengefasst.

Eine weitere Fragestellung war die Untersuchung von Risikofaktoren für das Auftreten von Hautreaktionen. In der Vergangenheit wurde eine Tragedauer von unter einem Jahr mit einem geringeren Auftreten von Reaktionen assoziiert (13). Dieser Zusammenhang sollte noch einmal überprüft werden.

Dazu wurde die Tragedauer in die Gruppen 0-12 Monate und >12 Monate aufgeteilt.

Weitere untersuchte Einflussfaktoren umfassten den HbA1c Wert, das Geschlecht, sowie prädisponierende Faktoren, wie Allergien (Frage 13), bereits aufgetretene Hautreaktionen bei Kontakt mit anderen Stoffen (Frage 14), Pflasterunverträglichkeiten (Frage 15) und dermatologische Vorerkrankungen (Frage 16). Der HbA1c Wert der letzten drei Klinikbesuche wurde den Patientenakten entnommen. Die Werte wurden anhand der Leitlinien der DDG zum Typ 1 Diabetes, die bis 2023 gültig sind, in drei Gruppen eingeteilt. Bei der Einteilung bezieht sich die DDG wiederum auf die Leitlinien der American Diabetes Association (ADA) (46, 88). Die Einteilung des Langzeitblutzuckerwertes erfolgt in die Gruppen Gut (<7,5 %), Mäßig (7,5 – 9 %) und schlecht (> 9 %). Sobald zwei Werte der Gruppe ‚Gut‘ oder ‚schlecht‘ entsprachen, wurden die Patienten dieser Gruppe zugeordnet. Alle anderen Patienten, sowie diejenigen, die noch keine drei HbA1c-Werte aufgrund einer Neumanifestation oder eines Klinikwechsels in ihrer Akte vermerkt hatten, wurden zur Gruppe ‚mäßig‘ gezählt. Anhand dieser Zuteilung sollte eine Übersicht der Stoffwechseleinstellung über einen längeren Zeitraum erfolgen.

Die Unterscheidung zwischen irritativer und allergischer Genese sollte anhand der Latenz vom Einsetzen des Sensors bis zum Auftreten der Reaktion erfolgen (Frage 5a). Als weiteres Kriterium für eine allergische Pathogenese sollte der Crescendocharakter der Symptomatik dienen (Frage 8).

In Frage 6 wurde nach der Ursache der Reaktion gefragt, um sicherzustellen, dass das Pflaster des Sensors und kein Zusatzpflaster die Reaktion verursacht hatte. Patienten mit Reaktionen

auf den Katheter der Pumpe wurden im Gesamtkollektiv eingeschlossen und zur Gruppe ohne Sensorreaktion gezählt.

Das klinische Erscheinungsbild wurde mit Hilfe einer Ordinalskala evaluiert. Die in der Literatur angegebenen typischen Befunde eines Kontaktekzems: Juckreiz, Rötung, Blasen, Erosionen und Nässen, sollten anhand einer Skala von 1 bis 6 angegeben werden (89). Dabei bedeutete 1 = gar nicht, 2 = sehr leicht, 3 = leicht, 4 = mäßig, 5 = stark und 6 = sehr stark. Daneben wurde die Größe der Reaktion in Abhängigkeit zur Pflastergröße abgefragt. 1 bedeutete dabei, dass die Reaktion dieselbe Größe, wie das Pflaster aufwies. 2 ein Abstand von 0,5 mm zum Pflaster, 3 ca. 1 cm, 4 bis 2 cm, 5 bis 5 cm und 6 ein Abstand von über 5 cm zum Pflaster. Dabei wurden alle Reaktionen mit einem Juckreiz oder Rötung mit Werten ab 4 (= mäßig); Blasen, Nässen, Erosionen mit Werten ab 2 (= sehr leicht) oder einer Größe mit Werten ab 3 (ca. 1 cm) zu ‚schweren‘ Reaktionen gezählt. Alle anderen Reaktionen wurden als ‚leicht‘ gewertet.

Neben dem klinischen Bild wurde das subjektive Leiden der Patienten, die Reaktionen zeigten, in Form einer Ordinalskala abgefragt. Dazu mussten die Befragten dem jeweiligen Sensor, bei dem eine Reaktion aufgetreten war, einen Leidensdruck von eins bis fünf zuordnen. Die Einteilung erfolgte wie folgt: 1 = kein Leiden, 2 = leichte Beeinträchtigung (störende Optik), 3 = mittelschwere Beeinträchtigung (= Juckreiz), 4 = starke Beeinträchtigung (deutliches Jucken, störende Optik, aber Tragen weiter möglich), 5 = Behandlung musste abgebrochen werden. Zur Vereinfachung der Auswertung wurden die Werte von 1 - 2 auf die Variable ‚gering‘ und die Werte 4 und 5 auf die Variable ‚stark‘ umkodiert.

In Frage 10 wurden die Patienten nach wirksamen Therapieoptionen befragt. Diese Frage wurde für alle Gruppen gemeinsam unter der Voraussetzung, dass die Therapie der Kontaktdermatitis unabhängig vom Sensortyp erfolgt, ausgewertet. Daneben wurden auch Berichte zu negative Therapieerfahrungen dokumentiert und explorativ erhoben. Insgesamt sollte klinikintern evaluiert werden, welche Therapiestrategien zur Behandlung der Reaktionen am wirkungsvollsten sind und von den Betroffenen präferiert werden.

3.4 Statistische Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS Version 23 V5. Die Einflussfaktoren HbA1c Wert und Tragedauer wurden dabei mithilfe des Chi-Quadrat Tests auf Unabhängigkeit in Bezug auf das Auftreten von Reaktionen analysiert. Die Nullhypothese (H₀) postulierte, dass kein Unterschied im Auftreten von Reaktionen in Abhängigkeit von HbA1c Wert und Tragedauer besteht.

Der Zusammenhang zwischen dem Sensor und dem Auftreten von Hautreaktionen wurde ebenso mittels Chi-Quadrat getestet. Hier lautete die H₀, dass die Variable Reaktion ja/nein unabhängig von der Variable Sensorzugehörigkeit ist.

Um einen Gruppenvergleich hinsichtlich der subjektiven Beeinträchtigung aufgrund der Hautreaktionen durchzuführen, wurde der Kruskal-Wallis Test verwendet. Die H₀-Hypothese lautete, dass kein Unterschied in der subjektiven Beeinträchtigung nach Reaktionen zwischen den Sensoren besteht.

Die Daten wurden anhand deskriptiver Statistiken und Häufigkeitsverteilungen ausgewertet. Die Diagramme wurden mit SPSS und Excel erstellt.

Das Signifikanzniveau wurde mit 0,05 festgelegt.

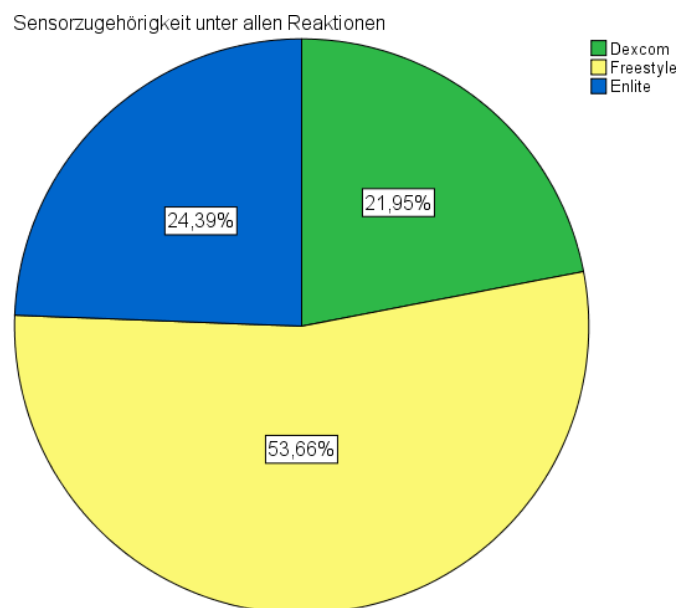
4 Ergebnisse

4.1 Häufigkeiten von Hautreaktionen

Unter allen Patienten berichteten 45,2 % von Reaktionen auf Glukosesensoren (vgl. Tabelle 7). Unter Einbeziehung aller Sensorerfahrungen, die die befragten Patienten insgesamt gemacht hatten, konnten 96 Ereignisse ausgewertet werden. Abbildung 7 stellt die Gruppenzugehörigkeit unter allen gewerteten Reaktionen dar.

Mit 53,66 % aller Reaktionen wurden über die Hälfte der Gruppe ‚Freestyle Libre‘ zugeordnet.

Abbildung 7: Prozentuale Sensorzugehörigkeit unter allen Fällen mit Reaktionen



Alle Sensorkontakte wurden auf das Auftreten von Reaktionen hin analysiert. Die Dexcom Gruppe weist in absoluten sowie prozentualen Anteilen den geringsten Anteil an Reaktionen auf. Unter allen Nutzern des Dexcomsensors entwickelten 37,5 % Reaktionen. Insgesamt konnten neun Fälle von Reaktionen auf den Dexcom Sensor detektiert werden. Der Anteil an Hautreaktionen unter Freestyle Nutzung fiel höher aus. Hier berichteten 22 Fälle und damit 43,1 % aller Anwender von Reaktionen. Der prozentuale Anteil an Reaktionen in der Enlite Gruppe fällt mit 47,6 % am größten aus. Hier sind die absoluten Zahlen mit zehn Fällen deutlich kleiner, als in der Freestyle Gruppe (vgl. Tabelle 8). Um die Korrelation zwischen Sensornutzung und Auftreten von Reaktionen zu prüfen, wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Keine Zelloberflächen waren kleiner als 5. Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem genutzten Sensor und dem Auftreten von Hautreaktionen $\chi^2(2)=0,477$, $p=0,788$.

Tabelle 7: Häufigkeit von Reaktionen bezogen auf Patienten

Hautreaktionen auf den Sensor		Häufigkeit	Prozent
Gültig	ja	33	45,2
	nein	40	54,8
	Gesamt	73	100,0

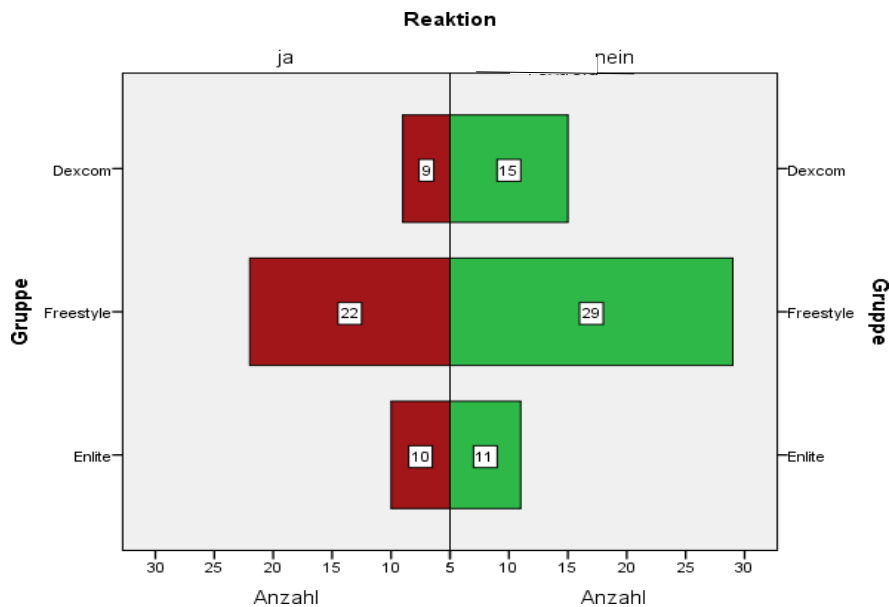
Tabelle 8: Kreuztabelle Sensorgruppe x Reaktion

Reaktionshäufigkeit in Abhängigkeit der Sensorgruppe				
Gruppe			Häufigkeit	Prozent
Dexcom	Reaktion	ja	9	37,5
		nein	15	62,5
		Gesamt	24	100,0
Freestyle Libre	Reaktion	ja	22	43,1
		nein	29	56,9
		Gesamt	51	100,0
Enlite	Reaktion	ja	10	47,6
		nein	11	52,4
		Gesamt	21	100,0

Tabelle 9: Unabhängigkeitstestung der Variablen Sensorgruppe und Reaktion

<i>Chi-Quadrat-Tests</i>				
	<i>Wert</i>	<i>df</i>	<i>Asymptotische</i>	<i>Signifikanz</i>
			<i>(zweiseitig)</i>	
<i>Chi-Quadrat nach Pearson</i>	<i>,477</i>	<i>2</i>		<i>,788</i>
<i>Anzahl der gültigen Fälle</i>	<i>96</i>			
<i>a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 8,97.</i>				

Abbildung 8: Populationspyramide zur graphischen Ansicht der Reaktionshäufigkeit im Gruppenvergleich



4.2 Auswertung der Reaktionen

Zunächst wurde ein Gesamtbild der Klinik aller Reaktionen erstellt (vgl. Tabelle 10). Die am häufigsten angegebenen Symptome waren Juckreiz und Rötung. Das Symptom ‚Blasen‘ wurde immer simultan mit dem Symptom ‚Nässen‘ genannt. Nur wenige Patienten gaben an, dass die Reaktion in einem Abstand über einem cm zum Sensor sichtbar war. Typischerweise wurde ein Ekzem in Form und Größe dem Sensor entsprechend beschrieben.

Da das Symptom Juckreiz zur Unterscheidung der Genese und Evaluation der Beeinträchtigung besonders relevant erschien, wurden hier noch einmal separat die exakten Angaben des Schweregrades ausgewertet (siehe

Tabelle 11). 73,2 % gaben Werte von 1 (gar nicht) bis 4 (mäßig) an. Die übrigen 26,8 % berichteten von einem starken bis sehr starken Juckreiz.

Tabelle 10: Häufigkeit der Angaben zum klinischen Bild aller Reaktionen

Angaben der klinischen Symptome	Häufigkeit	Gültige an allen Reaktionen	Prozente gemessen
Juckreiz	32		78,0
Erosionen	16		39,0
Rötung	37		90,2
Blasen	13		31,7
Nässen	13		31,7
Größe >1 cm Abstand zum Sensor	8		19,5
Gesamtzahl an Reaktionen	41		100,0

Tabelle 11: Auswertung Symptom Juckreiz

Juckreiz				
		Häufigkeit	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	gar nicht (1)	9	22,0	73,2
	sehr leicht (2)	3	7,3	
	Leicht (3)	7	17,1	
	Mäßig (4)	11	26,8	
	Stark (5)	5	12,2	26,8
	sehr stark (6)	6	14,6	
	Gesamt	41	100,0	100,0
Mittelwert		3,4390		

Die Latenz vom Einsetzen des Sensors bis zum Auftreten der Reaktion wurde für alle Fälle ausgewertet. Unter allen 41 Fällen, die Reaktionen zeigten, gaben 51,2 % an, dass diese erst beim Wechseln des Sensors aufgetreten seien.

17,1 % berichteten von einem Auftreten innerhalb der ersten 24 h nach Sensoreinsatz (vgl. Tabelle 11).

Tabelle 12: Latenz zwischen Einsatz des Sensors und Auftreten von Reaktionen

Latenz		Häufigkeit	Gültige Prozente
Gültig	0-1 d	7	17,1
	2-3 d	9	22,0
	3-7 d	4	9,8
	Beim Sensorwechsel	21	51,2
	Gesamt	41	100,0

Die klinische Reaktion wurde für alle drei Sensorgruppen weiter in schwer und leicht unterteilt (vgl. Tabelle 13).

Der Freestyle Libre hatte mit 54,5 % aller Reaktionen den geringsten Anteil an ‚schweren‘ Reaktionen. Dexcom und Enlite hatten einen Anteil schwerer Reaktionen von 70 bzw. 77,8 %. Damit hat Dexcom trotz der geringeren Anzahl an Hautreaktionen insgesamt den größten Anteil an schweren Reaktionen. Betrachtet man die gesamte Sensorgruppe fiel der Anteil an schweren Reaktionen in der Enlite Gruppe mit 33,3 % aller Anwender jedoch größer aus, als der Anteil in der Dexcom Gruppe mit 29,2 % aller Nutzer. In der Freestyle Libre Gruppe beschreiben 23,5 % aller Nutzer Reaktionen mit starker klinischer Symptomatik.

Tabelle 13: Schwere der Reaktionen nach Aufteilung in Sensorgruppe

Ausprägung der Reaktionen			Häufigkeit	% Sensorgruppe gesamt	% der Reaktionen in Sensorgruppen
Dexcom	Gültig	schwer	7	29,2	77,8
		leicht	2	8,3	22,2
		Gesamt	9	37,5	100,0
	Ohne Reaktion		15	62,5	
	Gesamt		24	100,0	
Freestyle	Gültig	schwer	12	23,5	54,5
		leicht	10	19,6	45,5
		Gesamt	22	43,1	100,0
	Ohne Reaktion		29	56,9	
	Gesamt		51	100,0	
Enlite	Gültig	schwer	7	33,3	70,0
		leicht	3	14,3	30,0
		Gesamt	10	47,6	100,0
	Ohne Reaktion		11	52,4	
	Gesamt		21	100,0	

Neben dem klinischen Bild wurde die subjektive Beeinträchtigung durch die Reaktionen ausgewertet (siehe Tabelle 14).

Unter allen Reaktionen innerhalb der jeweiligen Sensorgruppen, beschrieben 59,1% der Freestyle Anwender, 44,4 % der Dexcom Nutzer und 10% der Enlite Gruppe die Reaktion als schwach. Enlite hat damit die stärksten Reaktionen, während bei Freestyle und Dexcom über die Hälfte der Reaktionen als gering beeinträchtigend bewertet werden.

Betrachtet man demgegenüber die gesamte Sensorgruppe, eingeschlossen der Nutzer ohne Reaktion, leiden 17,6 % der Freestyle Nutzer stark, 20,8 % der Dexcom Nutzer und 42,9 % der Enlite Nutzer stark unter Reaktionen. Die Betrachtung der Anteile in der gesamten Sensorgruppe verdeutlicht den hohen Anteil an Nutzern ohne Reaktionen in der Dexcom und Freestyle Gruppe. Zur Testung der Gruppenunterschiede bezogen auf die Variable der subjektiven Beeinträchtigung wurde der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Dabei konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Sensorgruppen bezogen auf das subjektive Leiden unter Reaktionen festgestellt werden. Der paarweise Vergleich ergibt einen signifikanten Unterscheid im Vergleich Freestyle-Enlite mit $p < 0,05$ heraus.

Tabelle 14: Subjektive Beeinträchtigung aufgrund der Reaktionen nach Aufteilung in jeweilige Sensorgruppe

Subjektive Beeinträchtigung durch die Reaktion		Häufigkeit	% innerhalb der gesamten Sensorgruppe	% der Reaktionen in jeweiliger Sensorgruppe
Dexcom	Gering	4	16,7	44,4
	Stark	5	20,8	55,6
	Reaktionen gesamt	9	37,5	100,0
Freestyle	Gering	13	25,5	59,1
	Stark	9	17,6	40,9
	Reaktionen gesamt	22	43,1	100,0
Enlite	Gering	1	4,8	10,0
	Stark	9	42,9	90,0
	Reaktionen gesamt	10	47,6	100,0

Tabelle 15: Kruskal-Wallis-Test auf Gruppenunterschieden hinsichtlich subjektiver Beeinträchtigung

Hypothesentestübersicht				
	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
	Die Verteilung von subjektiver Beeinträchtigung ist über die Kategorien von Gruppe identisch.	Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben	,038	Nullhypothese ablehnen
Asymptotische Signifikanzen werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist ,050.				
Zusammenfassung des Kruskal-Wallis-Tests bei unabhängigen Stichproben				
Gesamtzahl	41			
Teststatistik	6,565 ^a			
Freiheitsgrad	2			
Asymptotische Sig. (zweiseitiger Test)	,038			
a. Die Teststatistik wird für Bindungen angepasst.				
Paarweise Vergleiche von Gruppe				
Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Standardfehler	Standardteststatistik	Sig.
Freestyle-Dexcom	3,003	4,075	,737	,461
Freestyle-Enlite	-10,064	3,928	-2,562	,010
Dexcom-Enlite	-7,061	4,732	-1,492	,136
Jede Zeile prüft die Nullhypothese, dass die Verteilungen in Stichprobe 1 und Stichprobe 2 gleich sind. Asymptotische Signifikanzen (zweiseitige Tests) werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist ,05.				

4.3 Einflussfaktoren

4.3.1 Tragedauer

Alle Fälle wurden nach der Dauer der Anwendung befragt. Zur Auswertung wurden zwei Gruppen: „0-12 Monate“ und „ab einem Jahr“ erstellt. Tabelle 16 vergleicht die drei Sensorgruppen hinsichtlich Tragedauer. Die graphische Darstellung zeigt, dass der Unterschied zwischen den Gruppen gering ist. Der Anteil von Fällen mit einer Tragedauer weniger als 12 Monaten beträgt in allen drei Gruppen etwa 30 % und ist deutlich geringer als derjenige ab 12 Monaten. Aufgrund der geringen Gruppenunterschiede konnte der Einflussfaktor Tragedauer für alle Sensoren gemeinsam geprüft werden.

69 der 96 (~72 %) Fälle gaben insgesamt eine Sensorerfahrung von über einem Jahr an. Das Verhältnis der Reaktionen unter zu über einem Jahr betrug dabei 14/27 (51,85 %) zu 27/69 (39,13 %). Der Anteil an Reaktionen war folglich in der Gruppe 0-12 Monaten höher. Zur Testung einer Abhängigkeit der Variable Tragedauer und Reaktion wurde der Chi Quadrat Test durchgeführt. Alle Zelhäufigkeiten waren größer 5. Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Tragedauer und dem Auftreten einer Hautreaktion $\chi^2(1) = 1,28, p = .257$.

Tabelle 16: Gruppenvergleich hinsichtlich Tragedauer der Sensoren

Tragedauer			Häufigkeit	Prozent
Dexcom	<p>Tragedauer Gruppe: Dexcom</p>	<12 Monate	7	29,2
		≥12 Monate	17	70,8
		Gesamt	24	100,0
Freestyle	<p>Tragedauer Gruppe: Freestyle</p>	<12 Monate	15	29,4
		≥12 Monate	36	70,6
		Gesamt	51	100,0
Enlite	<p>Tragedauer Gruppe: Enlite</p>	<12 Monate	5	23,8
		≥12 Monate	16	76,2
		Gesamt	21	100,0

Tabelle 17: Kreuztabelle Tragedauer in allen Fällen x Reaktion

Tragedauer * Reaktion Kreuztabelle		Reaktion		Gesamt
		ja	nein	
Dauer	0-12 Monate	14	13	27
	Über ein Jahr	27	42	69
Gesamt		41	55	96

Tabelle 18: Unabhängigkeitstestung der Variablen Tragedauer und Reaktion

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,284 ^a	1	,257		
Anzahl der gültigen Fälle	96				
a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 11,53.					
b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet					

4.3.2 Einflussfaktor HbA1c

Die Auswertung des Einflussfaktors HbA1c-Wert auf das Auftreten von Hautreaktionen erfolgte nach Zuteilung in drei Gruppen gemäß den Leitlinien der DDG. Insgesamt werden unter allen 96 Fällen 55 Fälle der Gruppe ‚Zielbereich‘ zugeordnet. Die graphische Darstellung im Gruppenvergleich veranschaulicht den geringen Anteil an Patienten mit HbA1c Werten über 9 %. Insgesamt zeigen die Freestyle und Enlite Anwender vergleichbare Blutzuckereinstellungen. In der Dexcom Gruppe ist der Anteil an Fällen mit optimalen HbA1c Werten am größten. Da der Einflussfaktor HbA1c Wert unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit geprüft werden sollte, erfolgt nachfolgend eine Auswertung unabhängig vom genutzten Sensor.

In der Gruppe „mit“ gegenüber „ohne“ Reaktion zeigten die meisten Fälle HbA1c Werte unter 7,5 %. Die Effektstärke, die sich anhand der Reaktionshäufigkeit innerhalb der drei Gruppen ergibt, beträgt 26/55 (47,27 %), 12/35 (34,29 %) zu 3/6 (50 %). Folglich ist die Reaktionshäufigkeit in der Gruppe mit optimaler Blutzuckereinstellung höher als in der Gruppe außerhalb des Zielbereichs. Limitierend für die Auswertung ist die geringe Fallzahl mit sehr schlechter Blutzuckereinstellung mit n = 6. Zur Prüfung des Zusammenhangs zwischen der

Variable Reaktion und HbA1c Wert wurde erneut ein Chi-Quadrat Test durchgeführt. Dieser Test blieb unter dem Signifikanzniveau $\chi^2(1) = 1,61, p = .446$. Dabei gilt zu berücksichtigen, dass die Voraussetzung für die Testung durch zwei Felder mit Werten kleiner 5 nur bedingt erfüllt wurde.

Tabelle19: Gruppenvergleich hinsichtlich HbA1c Wert

HbA1c		Häufigkeit	Prozent
Dexcom	<p>HbA1c Wert Gruppe: Dexcom</p> <ul style="list-style-type: none"> Zielbereich: <7,5% außerhalb Zielbereich: 7,5-9% schlecht: >9% 	Zielbereich: <7,5%	18 75,0
		außerhalb Zielbereich: 7,5-9%	5 20,8
		schlecht: >9%	1 4,2
		Gesamt	24 100,0
Freestyle	<p>HbA1c Wert Gruppe: Freestyle</p> <ul style="list-style-type: none"> Zielbereich: <7,5% außerhalb Zielbereich: 7,5-9% schlecht: >9% 	Zielbereich: <7,5%	26 51,0
		außerhalb Zielbereich: 7,5-9%	21 41,2
		schlecht: >9%	4 7,8
		Gesamt	51 100,0

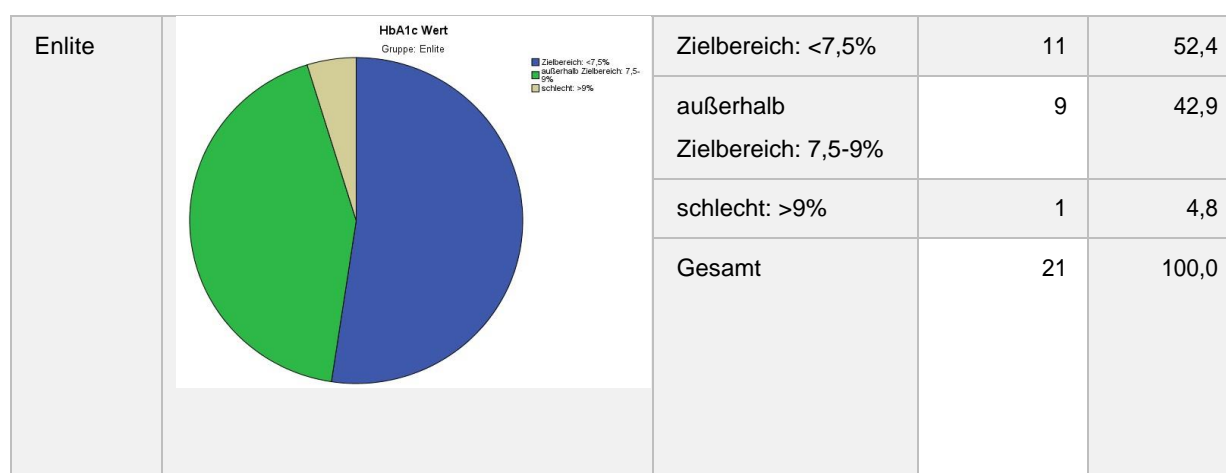


Tabelle 20: Kreuztabelle zur Veranschaulichung HbA1c-Werte in allen Fällen in Abhängigkeit zum Auftreten einer Reaktion

HbA1c Gesamt * Reaktion Kreuztabelle		Reaktion		Gesamt	Prozentualer Anteil an Reaktionen
		ja	nein		
HbA1c-Werte Gesamt	Zielbereich: <7,5%	26	29	55	44,07%
	außerhalb Zielbereich: 7,5-9%	12	23	35	34,29%
	schlecht: >9%	3	3	6	50,00%
Gesamt		41	55	96	

Tabelle 21: Unabhängigkeitstestung der Variablen HbA1c-Wert und Reaktion

Chi-Quadrat-Test	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,613 ^a	2	,446
Anzahl der gültigen Fälle	96		

a. 2 Zellen (33,3%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,56.

4.3.3 Dermatologische Vorerkrankungen

Nur ein Patient hatte einen Epikutantest durchführen lassen. Dabei wurde laut Patientenaussage eine allgemeine Sensibilisierung gegen „die Sensorbestandteile“ festgestellt. Eine Testung der Einzelkomponenten konnte aufgrund mangelnder Verfügbarkeit der Testreihen nicht durchgeführt werden. Eine Auswertung dieser Variable entfällt damit.

Vier Patienten gaben dermatologische Vorerkrankungen an. Aufgrund der geringen Gruppengröße findet im Folgenden nur eine deskriptive Auswertung dieses Risikofaktors statt. Ein Patient beschrieb chronisch- rezidivierender Urtikaria. Er zeigte Hautreaktionen gegen den Enlite Sensor, die anhand der klinischen Symptomatik der Kategorie „leicht“ zugeordnet werden. Zwei Patienten litten unter Neurodermitis. Einer dieser Patienten zeigte starke Reaktionen gegen den Freestyle Libre Sensor, der andere Patient ausschließlich Reaktionen gegen das Katheterpflaster. Er wird daher nicht in der Gruppe mit Sensorreaktion gewertet. Es erfolgte dennoch eine Befragung zur klinischen Symptomatik und Therapie der Katheterreaktionen. Der Betroffene gab sehr starke klinische Symptome der Stärke 6 und gescheiterte Therapieversuche mit Cavilon Spray, Skin Tac Wipes und Opsite IV 3000 an. Lediglich Advantancreme, ein Glukokortikoidpräparat, habe eine Besserung bewirkt. Der vierte Patient gab als dermatologische Vorerkrankung eine Sonnenallergie an; er beschrieb Reaktionen gegen den Dexcom und den Freestyle Sensor. Beide Fälle wurden nach Auswertung der Symptomatik der Kategorie ‚starke Reaktion‘ zugeordnet.

Sechs Patienten gaben eine sonstige Pflasterunverträglichkeit an. Die Auswertung dieses Risikofaktors erfolgt ebenso deskriptiv. Zwei Patienten beschrieben Reaktionen gegen mehr als eine Pflastermarke. Das Opsite IV 3000 wurde viermal als ursächliches Pflaster genannt, das Fixomull Stretch Pflaster des Katheters wurde dreimal angegeben. Ein Patient reagierte zusätzlich auf das Tegaderm Pflaster. Unter den sechs Patienten mit Pflasterunverträglichkeit reagierten vier auf die Sensoren. Die anderen beiden Patienten reagierten ausschließlich auf das Fixomull Pflaster des Katheters und zeigten keine Reaktion gegenüber den Sensoren.

4.4 Patienten mit Sensorreaktionen und Sensorwechsel

Im Folgenden werden noch einmal alle 14 Patienten, die unter Hautreaktionen litten und mehrere Sensoren verwendeten, gesondert betrachtet. Es erfolgt ein Vergleich der subjektiven Beeinträchtigung infolge der unterschiedlichen Sensoren.

In drei Fällen konnte keine Besserung durch den Sensorwechsel erzielt werden. In 11/14 Fällen (78,57 %) wurde jedoch ein deutlicher Unterschied in der Hautverträglichkeit angegeben.

Unter allen Patienten gaben fünf den Freestyle (41,67%) und sechs (50%) den Dexcom Sensor den Vorzug bezogen auf die subjektive Beeinträchtigung durch die Reaktionen. Der Enlite Sensor wurde von keinem der Betroffenen als günstigster Sensor bezogen auf die Hautverträglichkeit gewählt. Insgesamt fand in 12/14 Fällen ein Wechsel zwischen Dexcom und Freestyle Libre Sensor statt. Eine gleichberechtigte Gegenüberstellung des Enlite Sensors wird durch die geringe Fallzahl limitiert.

Tabelle 22: Vergleich der Fälle mit Hautreaktionen und Sensorwechsel

Fall Nr.	System aktuell	System 2	System 1	Leiden Dexcom	Leiden Freestyle	Leiden Enlite	Auswertung
1	Freestyle	Dexcom		1	1		c
2	Freestyle	Dexcom	Freestyle	5	0		b
3		Dexcom	Freestyle	5	5		c
4	Dexcom	Freestyle		4*/ 5	5		c
5	Dexcom	Freestyle		4	0		b
6	Dexcom	Freestyle		2	0		b
7	Dexcom	Freestyle		3	2		b
8	Dexcom	Freestyle		2	5		a
9	Dexcom	Freestyle		0	3		a
10	Dexcom	Freestyle		1	2		a
11	Dexcom	Freestyle	Enlite	0	3	0	a
12	Freestyle	Enlite			3	5	b
13	Dexcom	Enlite		2		3	a
14	Dexcom	Freestyle		0	1		a

* Nur durch Zusatzpflaster

Legende:

a	Bessere Hautverträglichkeit unter Dexcom Nutzung
b	Bessere Hautverträglichkeit unter Libre Nutzung
c	Gleiche Hautverträglichkeit trotz Sensorwechsel

4.5 Ergebnisse Einzelfallauswertung zweier Patienten


Die Patienten 3 und 4 litten besonders stark unter den Hautreaktionen auf die Sensoren. Die Auswertung ihrer Befragung soll im Folgenden noch einmal explizit dargestellt werden.

Beide beschrieben die Stärke der Reaktionen in allen Punkten mit einer maximalen Punktzahl von sechs und gaben eine Latenz nach dem Einsatz des Sensors bis zum Auftreten der Symptome von wenigen Stunden an. Auch ein Crescendocharakter mit Zunahme der Reaktionsstärke im Verlauf der Nutzung wurde beschrieben.

Patient 3 testete zunächst probeweise den Freestyle Libre Sensor. Schon nach wenigen Stunden traten starke Hautreaktionen auf, die sich im Verlauf verstärkten. Nach vier Tagen musste der Sensor aufgrund der Akuität der Klinik abgebrochen werden (vgl. Abbildung 10 und 11). Als Therapieversuch wechselte der Betroffene zum Dexcom Sensor. Die Reaktionen traten erneut und nach Angaben des Patienten mit gleicher Intensität auf. Jedoch wurde das Tragen hier schon nach 24 h beendet, um eine erneute Exazerbation zu vermeiden. Bevor die CGM Therapie beendet wurde, unternahm man verschiedene Therapieversuche. Eine Cortisoncreme konnte die Symptomatik nicht ausreichend lindern. Die Anwendung des Varihesive Barrierepflasters wurde bildlich dokumentiert (vgl. Abbildung 12). Die Hautreaktion konnte unter der Nutzung des Hydrocolloidpflasters gelindert werden. Das Pflaster musste dazu händig dem Sensor angepasst werden. Die Bilddokumentation zeigt, dass das Loch für die Sensornadel ausreichte, um eine allergische Reaktion zu verursachen. Patient 3 entschied sich schließlich für einen Abbruch der CGM Therapie und wechselte zur blutigen Messung an der Fingerbeere. Er zeigte im Verlauf eine sehr schlechte Blutzuckereinstellung mit HbA1c Werten über 9 % (vgl. Tabelle 23).

Fall 4 begann die CGM Therapie ebenfalls mit dem Freestyle Libre Sensor. Die Reaktionen traten erst nach einer Tragedauer von zwölf Monaten auf und verstärkten sich rapide. Sie wurden ebenfalls mit einer maximalen Stärke angegeben. Eine Epikutantestung bestätigte eine Sensibilisierung gegenüber Acrylaten. Eine Testung auf Einzelkomponenten fand, wie bereits in 4.3.3 (Dermatologische Vorerkrankungen) beschrieben, nicht statt. Aufgrund allgemeiner Unzufriedenheit mit dem Libre Sensor wechselte der Patient zum Dexcom Sensor. Laut Patientenangabe war die Reaktion hier ebenso stark. Es wurde auch hier ein Therapieversuch mit dem Varihesive Pflaster unternommen. Obwohl weiterhin geringe Reaktionen auftreten, konnte die CGM Therapie auf diese Weise fortgesetzt werden. Die letzten drei dokumentierten HbA1c Werte des Patienten lagen alle im optimalen Bereich mit Werten unter 7,5 %.

Tabelle 23: Einzelfallauswertung Patient 3 und 4 mit Fotodokumentation

Einzelfallauswertung		Freestyle Libre	Dexcom	
Tragedauer:	Fall 3	nur Testung	zwei Monate intermittierende Testung	
	Fall 4	12 Monate	10 Monate	
Latenz bis zum Auftreten von Hautreaktionen	Fall 3	0-1 d	0-1 d	
	Fall 4	12 Monate	0-1 d	
Letzten drei HbA1c Werte:	Fall 3	13,1 %	11,8 %	12,2 %
	Fall 4:	6,4 %	6,9 %	6,9 %
Sonstiges:		Keine Pflasterunverträglichkeit Keine dermatologische Grunderkrankung Epikutantest in Fall 4 bestätigte Acrylatsensibilisierung, jedoch keine Testung auf Einzelkomponenten		
Symptomatik Fall 3 und 4	Bei beiden Sensoren gleichermaßen angegeben: Juckreiz: 6 Rötung: 6 Blasen/Nässen: 6 Erosionen: 6			
		Abbildung 9: Reaktionen auf den Freestyle Libre Sensor im Fall 4 (90)		

		 <p>Abbildung 10: Reaktion auf den Freestyle Libre Sensor im Fall 3 (90)</p>  <p>Abbildung 11: : Reaktion unter Freestyle Libre Nutzung im Fall 3 (90)</p>
<p>Therapie- dokumentation Fall 3</p>	<p>Varihesive</p>	 <p>Abbildung 12: Händige Anpassung des Varihesive Pflasters als Zwischenpflaster zur Sensortherapie bei Fall 3 (90)</p>  <p>Abbildung 13: Reaktion unter Varihesive Nutzung in Fall 3 (90)</p>

4.6 Therapieoptionen

Alle Patienten, die unter Hautreaktionen gelitten hatten, wurden nach dem wirksamsten Therapieregime befragt. 39% der Patienten gaben an, dass die Haut sich ohne Therapie beruhigt hatte. 22% berichteten, dass eine Basispflege ausgereicht hatte, um die Hautreaktion zu therapieren. Insgesamt verneinten damit 61% aller Patienten die Notwendigkeit von speziellen Medizinprodukten zur erfolgreichen Behandlung der Reaktionen.

Eine lokale Cortisontherapie wurde nur einmal als die entscheidende Therapieform genannt.

Acht Patienten gaben an, eine „andere Therapie“ verwendet zu haben. Davon gaben drei Patienten an, ein Hydrocolloidpflaster genutzt zu haben. Zwei nutzen Varihesive Pflaster und einer das Comfeel Free Pflaster. Zwei weitere Patienten gaben als „andere Therapie“ die Nutzung einer alternativen Sensorbefestigung ohne Klebstoff an. Einer verwendete einen Tragegurt, der andere eine Bandage. Einer der acht Befragten gab die Nutzung der Avène Cicalfate Creme zusammen mit der Neuroderm Repair Creme an. Das Opsite IV3000 Pflaster zusammen mit dem Cavilon Spray wurde als weitere erfolgreiche Therapiegrundlage genannt. Ein Patient berichtete, dass der Urlaub am Meer therapeutisch wirksamer als die Pflege mit verschiedenen Cremes war.

Frustrane Therapieoptionen wurden nicht explizit erfragt. Dennoch berichteten sechs Patienten aus eigener Initiative von negativen Erfahrungen mit dem Opsite IV 3000 Pflaster. Vier dieser sechs Patienten berichteten von Reaktionen auf das Opsite Pflaster selbst (vgl. 4.3.3.). Vier Patienten gaben erfolglose Therapieversuche mit dem Cavilon Spray an. Alle anderen negativen Erfahrungsberichte traten nur vereinzelt auf und werden bei der Auswertung daher nicht berücksichtigt.

Tabelle 24: Therapieoptionen, die laut Patienten am erfolgreichsten waren

Therapie		Häufigkeit	Gültige Prozente
Gültig	von alleine	16	39,0
	Systemwechsel	7	17,1
	Basispflege	9	22,0
	Glucocorticoidcreme	1	2,4
	Andere Therapie	8	19,5
	Gesamt	41	100,0

5 Diskussion

5.1 Häufigkeit der Hautreaktionen

In unserer Erhebung traten bei 45,2 % und damit beinahe der Hälfte aller Befragten Hautreaktionen infolge der Sensortherapie auf.

Diese Anzahl unterscheidet sich von internen Angaben der Firma Dexcom, die ein Auftreten bei nur einem Prozent der Patienten angibt (91).

Es ist davon auszugehen, dass die Fallzahlen bislang durch die Hersteller unterschätzt werden, da eine Vielzahl der Reaktionen nicht gemeldet werden. Eine Anzeige der Nebenwirkungen erfordert eine aufwändige Dokumentation durch Ärzte und stellt auch für Betroffene einen beachtlichen Mehraufwand dar. Erschwerend führen Informationsverluste bei der Übermittlung der Daten zwischen verschiedenen Instanzen weiter zu einer Unterrepräsentation der Meldungen(92). Die Bereitschaft, den Weg durch die verschiedenen Instanzen auf sich zu nehmen, steigt mit der Schwere der Reaktionen, so dass davon auszugehen ist, dass es bislang vor allem zu einer Unterschätzung geringer ausgeprägter Reaktionen kommt.

Der Hersteller Dexcom veröffentlichte im Dezember 2020 einen Sicherheitshinweis, der die Problematik konkretisierte und den Kunden die Möglichkeit für weitere Fragen einräumte (58). Der Hersteller scheint sich folglich der Schwere des Problems bewusst. Diese wird auch bei einem Blick in Social Media Foren deutlich. Diskussion und Kommentare zu Hautreaktionen bestimmen thematisch die Forenbeiträge (93).

Eine klinische Studie von Berg et al. scheint unsere Ergebnisse zu stützen. Ein Reaktionsauftreten bei 45 % der befragten CGM Nutzer entspricht der Häufigkeit in unserer Datenerhebung. Berg et al. Erhebt die Daten retrospektiv mit Hilfe eines Online Fragebogens. Unter Einschluss von Nutzern, die die CGM Therapie bereits beendet hatten, gaben sogar 79,5 % in einem Kollektiv von 144 Patienten zwischen 2 und 20 Jahren das Auftreten von Reaktionen an (13). Unser Kollektiv ist mit 74 Patienten deutlich kleiner. Die Altersspanne von 5 bis 19 Jahren ist vergleichbar. Der Selection Bias fällt in unserer Studie geringer aus, da durch deine Beantwortung eines Online Fragebogens von einer Bevorzugung betroffener Nutzer auszugehen ist. In unserer Erhebung wurden dagegen alle CGM Nutzer, die sich im genannten Zeitraum in der Diabetessprechstunde vorstellten befragt, so dass keine Selektion von stärker betroffenen Patienten stattfand. In unserer Erhebung gaben nur sieben Patienten an, den Sensor aufgrund von Hautreaktionen gewechselt zu haben. Die Vorteile der CGM Therapie begründen die hohe Toleranzbreite für dermatologische Komplikationen (vgl. 2.5).

Im Lebensabschnitt der Pubertät ist die Therapiebereitschaft der Jugendlichen durch die steigenden Anforderungen an Autonomie besonders gefährdet. Ein Sensor am Oberarm kann

optisch störend sein und zu Stigmatisierung führen. Jugendliche, die unter Sensortherapie optimal eingestellt und zufrieden sind, werden aufgrund einer Rötung vermutlich nicht zum Therapieabbruch verleitet. Bei Menschen mit T1D, deren Blutzuckereinstellung aufgrund mangelnder Compliance ohnehin nicht im Zielbereich liegt, ist die Hemmschwelle zu einem Therapieabbruch geringer. Bereits eine leichte Reaktion könnte ausreichen, das Therapieregime in Frage zu stellen.

Diese Mutmaßung wird durch die Falldarstellung der Patienten drei und vier bestätigt. Während die erhöhte Therapiemotivation von Patient vier eine höhere Toleranz der Hautreaktionen zulässt, beendete Patient drei die Therapie aufgrund der Reaktionsschwere, obgleich beide Patienten die Intensität der Symptomatik übereinstimmend einstufen. Als Folge verschlechterten sich die HbA1c Werte von Fall drei weiter und die Therapiebereitschaft nahm stetig ab. Die Zahl der Therapieabbrüche spiegelt also keineswegs die Relevanz des Problems wider. Viele Betroffene nehmen die Reaktionen als unvermeidlich hin und steigern ihre Leidenstoleranz, um die Therapie fortführen zu können.

Der Trend der Hersteller geht in Richtung einer immer längeren Tragedauer der Sensoren. Der seltenere Sensorwechsel stellt einen Vorteil in der Praktikabilität der Therapie dar. Auch aus wirtschaftlicher Sicht bietet die kürzere Tragedauer hinreichende Vorteile. Dexcom hat seine Zulassung im aktuellen System bereits von sechs auf zehn Tage erhöht, Freestyle Libre empfiehlt eine Tragedauer von 14 Tagen. Mit dem steigenden Hautkontakt werden die Anforderungen an eine gute Hautintegrität zunehmend höher. Es ist folglich mit einer Zunahme der Problematik zu rechnen. Die Datenerhebung zeigte unter allen Reaktionen ein Auftreten von 51,2 % bei einer Tragedauer von über sieben Tagen beziehungsweise erst beim Wechseln des Gerätes. Damit sind über die Hälfte aller Reaktionen auf eine Einschränkung der Hautbarriere aufgrund einer zu langen Tragedauer zurückzuführen.

Bei einer Notwendigkeit von zahlreichen Medizinprodukten zur Therapie der Hautreaktionen ist neben den Einschränkungen für den Patienten auch der wirtschaftliche Faktor zu berücksichtigen.

Um die Hersteller zu weiteren problemorientierten Handlungsschritten zu ermutigen, bedarf es einer zuverlässigen Übermittlung von Meldungen der Reaktionen. Ärzte und Patienten müssen angehalten werden, dem Hersteller entsprechende Reaktionen mitzuteilen. Um die Bereitschaft zum Melden von Reaktionen zu erhöhen, sollten gängige Verfahren vereinfacht und die Wege der Informationsweitergabe gekürzt werden.

Die Relevanz von Hautreaktionen ist ein unterschätztes Problem, dem sich Ärzte und Hersteller in naher Zukunft unbedingt stellen müssen. Nur so kann das CGM Therapieregime auch bei länger werdenden Tragedauern beibehalten werden, ohne die Notwendigkeit zahlreicher Zusatzmaßnahmen und Sensorwechsel zu erfordern.

Die Vorteile, die sich aus der CGM Therapie ergeben, sind unumstritten (vgl. 2.5). Die Notwendigkeit der Therapieoptimierung wird besonders im Hinblick auf den Zukunftsgedanken eines Closed Loop Verfahrens deutlich, bei dem die Anforderung an die CGM Sensoren weiter steigen (vgl. 2.7).

5.2 ICD vs. ACD

Eine Unterscheidung zwischen allergischer und irritativer Genese kann in unserer Erhebung nur mutmaßend stattfinden. Das klinische Bild alleine ist nicht ausreichend, um auf eine Pathogenese zu schließen. Eine Studie von Herman et al. aus dem Jahr 2020 bestätigt diese Aussage. Hier wurden 52 Patienten mit Hautreaktionen auf Sensoren zur kontinuierlichen Glucosemessung mittels Epikutantestung untersucht. Die Studie zeigt ein vergleichbares klinisches Bild trotz unterschiedlicher Genese (94). Das Ekzem irritativer Genese stellt eine Ausschlussdiagnose bei fehlender Sensibilisierung gegenüber einem Allergen dar. Da ein solcher Ausschluss die Testung aller möglichen Allergene erfordern würde, ist die Diagnosestellung einer ICD kaum mit vollkommener Sicherheit zu treffen. Voraussetzung einer sinnvollen Testung bleibt die genaue Darlegung aller Inhaltsstoffe von Sensor und Pflaster seitens der Hersteller anhand derer entsprechende Testreihen erstellt werden müssen. In Abhängigkeit zum Testergebnis könnte ein gezielter Pflaster- oder Sensorwechsel erfolgen.

Eine Veröffentlichung aller infrage kommenden Allergene ist bisher auch nach mehrfachen Forderungen an die Hersteller nicht erfolgt. Eine Epikutantestung, die eine allergische Pathogenese beweisen würde, ist demnach limitiert und nur bedingt sinnvoll.

Ogleich eine definitive Unterscheidung zwischen allergischer und irritativer Genese nicht erfolgen kann, können Hinweise hinsichtlich der Ätiologie der Reaktionen ausgewertet werden.

Eine geringe Latenz vom Einsatz des Sensors bis zum Auftreten der Symptomatik deutet auf eine allergische Ursache hin. Anhand dieses Kriteriums wäre in unserem Kollektiv ein Anteil von 17,1 % aller Reaktionen mit allergischer Pathogenese anzunehmen. Eine kurze Latenz schließt jedoch auch eine irritative Ursache nicht aus, so dass der tatsächliche Anteil möglicherweise geringer ausfällt. Das Symptom „Juckreiz“ ist bei einer allergischen Immunantwort besonders ausgeprägt. 26,8 % gaben einen Juckreiz mit einer Stärke über 4 an. Der Anteil von Reaktionen allergischer Genese läge nach diesen beiden Kriterien bei etwa 15 bis 25 %. Demnach wären $\frac{3}{4}$ der Reaktionen irritative Antworten auf die Sensorkontakte. Beide Aspekte sind nur als hinweisend auf eine allergische Dermatitis zu werten. Ein überwiegender Anteil an irritativer Kontaktdermatitis muss jedoch angenommen werden.

5.3 Vergleich der Sensoren

53,66 % aller Reaktionen traten unter Anwendung des Freestyle Libre Sensors auf. Folglich sind über die Hälfte aller Hautreaktionen in Zusammenhang mit dem Sensor des Herstellers Abbott zu bringen. Es entsteht der Eindruck, dass die Freestyle-Sensoren die schlechteste Hautverträglichkeit aufweisen. Diese Ansicht wird auch die Tendenz klinischer Studien, die vordergründig die Reaktionen auf den Freestyle Sensor untersuchen, bestärkt (8, 64, 66, 67, 71, 94, 95). Um jedoch eine differenzierte Aussage treffen zu können, muss das Gesamtkollektiv betrachtet werden. Sowohl in vergangenen Studien als auch in unserer Untersuchung stellt der Freestyle Libre den am häufigsten genutzten Sensor dar. Mit 53,13 % werden ihm mehr als die Hälfte aller betrachteten Fälle zugeordnet. Demgegenüber lassen sich 25 % der Fälle dem Dexcom und 21,88 % dem Enlite Sensor zuordnen.

Ähnliche Ergebnisse erhält man bei genauerer Betrachtung häufig zitierten Publikationen. Herman et al. widmete sich in verschiedenen Studien ausführlich der Thematik der Hautreaktionen bei Typ 1 Diabetikern unter Sensornutzung. In klinischen Studien wurden Epikutantestungen auf mögliche Allergene und Sensorbestandteile an betroffenen Patienten durchgeführt (64, 65, 68, 71, 73, 94). Hauptfragestellung war die Identifizierung der ursächlichen Allergene. Neben der klinischen Patiententestung wurden auch experimentelle Untersuchungen der Sensorbestandteile mittels Gaschromatographie Massenspektrometrie zur Allgenidentifikation durchgeführt. Es wird deutlich, dass vor allem Patienten, die den Freestyle Libre Sensor nutzten, eingeschlossen wurden. Die erste Veröffentlichung von Herman et al. untersucht ausschließlich Patienten, die den Freestyle Libre Sensor nutzen (65). Auch in Folgestudien werden der Enlite und Dexcom Sensor eher nebensächlich behandelt. In einem Kollektiv aus 52 Patienten nutzen 48 den Freestyle und nur 4 den Enlite Sensor (94). Auch ein kleineres Kollektiv von 12 Patienten umfasst ausschließlich Freestyle Anwender unter denen lediglich einer zusätzlich den Dexcom und zwei zusätzlich den Enlite testeten (71). Nur eine Publikation von Herman et al. thematisiert Reaktionen gegenüber dem Enlite Sensor und die zugehörige Pumpe. Jedoch ist das Kollektiv von 5 Patienten hier erneut deutlich unterrepräsentiert verglichen mit den untersuchten Fallzahlen der Freestyle Nutzer (64). Die Studienlage scheint also die Reaktionen unter Freestyle Nutzung eindeutig zu fokussieren. Durch die Überrepräsentation von Negativreaktionen auf den Freestyle Libre entsteht der Eindruck, dass dieser Sensor am schlechtesten vertragen wird und am häufigsten zu Hautreaktionen führt. Die vermehrte Nutzung dieses Sensors scheint jedoch vielmehr die Ursache für die Reaktionshäufigkeit als die tatsächliche Minderverträglichkeit des Sensors. Zum Vergleich der Reaktionshäufigkeit sollte also auch erläutert werden, weshalb es zur vermehrten Nutzung des Freestyle Libres verglichen mit den alternativen Sensoren kommt.

In der Vergangenheit wurde die Kostenübernahme des Freestyle Libres durch die Krankenkassen vereinfacht. Daneben sprechen eine benutzerfreundliche Handhabung

insbesondere für die Kinder in der Eigenanwendung und langjährige Erfahrung für den Freestyle. Die Unterschiede in der Verschreibungshäufigkeit zeigen sich jedoch aktuell regredient. Aufgrund einer Vielzahl von Weiterentwicklungen richtet sich die Sensorwahl vor allem nach dem individuellen Bedürfnis des Anwenders. Die Unterschiede der Sensoren liefern eine ausreichende Begründung für eine gleichwertige Kostenübernahme durch die Krankenkassen. Im untersuchten Kollektiv lässt sich dennoch ein Ungleichgewicht in der Sensornutzung feststellen.

Der Libre eignet sich weiterhin besonders gut als Einsteigermodell. Bei ausreichender Zufriedenheit des Nutzers ist ein Wechsel zu einem alternativen Sensor nicht immer begründet. Folglich ist die ungleiche Gruppenverteilung auf den hohen Anteil langjähriger Freestyle Libre Nutzer zurückzuführen. Das Ungleichgewicht unseres Kollektivs ist jedoch deutlich weniger prominent als bei vielfach zitierten Publikationen von Herman et al.

Neben den absoluten Zahlen ist also eine Betrachtung der prozentualen Anteile der Hautreaktionen innerhalb der Gruppen der drei Hersteller notwendig, um die Unterschiede zu relativieren. In der Enlite Gruppe leiden 47,6 % unter Reaktionen, in der Freestyle Gruppe 43,1% und in der Dexcom Gruppe 37,5%. Es konnte keine signifikante Abhängigkeit der Variable Reaktion auf die Gruppenzugehörigkeit nachgewiesen werden. Zwar zeigt der Dexcom Sensor den geringsten Anteil an Reaktionen, die Unterschiede in der Reaktionshäufigkeit zwischen den Gruppen sind jedoch gering. Eine bessere Hautverträglichkeit des Freestyle Libre gegenüber den Sensoren von Enlite und Dexcom wurde jedoch auch von Berg et al. beschrieben (13).

Da die Reaktionen in Stärke und Intensität sehr inhomogen ausfielen, wurde weiterhin ausgewertet, ob Unterschiede in der Stärke der Reaktionen zwischen den Sensoren bestehen. Dazu wurden sowohl die klinischen Angaben als auch das subjektive Leiden unter den Reaktionen ausgewertet.

Der Freestyle Libre zeigt den geringsten Anteil an schweren Reaktionen mit 54,5 %, während es beim Dexcom 77,8 % und beim Enlite 70,0 % waren. Unter den Reaktionen auf den Libre waren also beinahe die Hälfte von einer leichten klinischen Ausprägung mit Werten für Juckreiz und Rötung unter 4. Ursache dafür könnte die lange Tragedauer von 14 Tagen sein. Das Pflaster des Sensors klebt vier Tage länger, als das des Dexcom, und sogar acht Tage länger verglichen mit dem Enlite-Pflaster. Es muss eine Zunahme der Hautreizung mit den Tagen der Tragedauer angenommen werden. Wie in 5.2 bereits begründet, ist von einem überwiegenden Anteil einer irritativen Dermatitis auszugehen. Es ist anzunehmen, dass eine Vielzahl der leichten Reaktionen auf den Freestyle durch eine Irritation der Haut aufgrund der langen Tragedauer bedingt ist. Geht man davon aus, dass die Tragedauer der alternativen Sensoren in Zukunft weiter zunimmt, ist auch ein häufigeres Auftreten von irritativen Hautreaktionen bei diesen Sensoren zu erwarten.

Neben dem klinischen Bild wurde auch die subjektive Beeinträchtigung infolge der Reaktion ausgewertet. Da sie maßgeblich die Therapiezufriedenheit bestimmt, ist sie von besonderer Aussagekraft. Um die Reaktionsausprägung zwischen den Sensorgruppen zu vergleichen, kann der prozentuale Anteil an Reaktionen mit „starker subjektiver Beeinträchtigung“ unter allen Reaktionen innerhalb der Sensorgruppen betrachtet werden. Der Anteil stark beeinträchtigender Reaktionen an allen Reaktionen beträgt 40,9 % in der Freestyle Libre Gruppe, 55,6 % in der Dexcom Gruppe und 90 % in der Enlite Gruppe. Die Reaktionen auf den Freestyle Libre Sensor provozieren damit die geringste Beeinträchtigung für die Patienten (vgl. Tabelle 14). Auch der prozentuale Anteil schwer beeinträchtigender Fälle unter Einschluss von Patienten ohne Reaktionen, fällt in der Freestyle Gruppe am geringsten aus, obwohl die Dexcom Gruppe den kleinsten Anteil aller Reaktionen aufweist. Diese Diskrepanz kommt durch den größeren Anteil an gering beeinträchtigenden Reaktionen in der Freestyle Gruppe zustande.

Zur Testung der Gruppenunterschiede bezogen auf die subjektive Beeinträchtigung wurde der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Dabei ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen den drei Sensorgruppen. Nach paarweiser Testung zwischen den Gruppen zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Beeinträchtigung durch Reaktionen auf den Freestyle verglichen mit dem Enlite Sensor. Die Verträglichkeit unter Freestyle fällt signifikant besser aus. Zwischen den anderen paarweisen Testungen konnte dagegen kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden, so dass innerhalb dieser Vergleiche die Nullhypothese beibehalten werden muss. Der Inter-Gruppenvergleich wurde dabei durch die absoluten Zahlen der Fälle limitiert. Während der Freestyle Libre den geringsten prozentualen Anteil an schwerer Beeinträchtigung aufweist, sind die absoluten Zahlen in der Dexcom Gruppe am geringsten. Es wäre möglich, dass bei einem größeren Anteil an Dexcom Nutzern auch der Anteil leicht beeinträchtigender Hautreaktionen zunähme. Jedoch könnte auch ein Selection Bias in der Dexcom Gruppe den geringen Anteil an leichten Reaktionen begründen. Da dieser Sensor häufig erst nach vorheriger Nutzung des Freestyles bei ausreichender Therapiecompliance und -adhaerenz angewandt wird, könnte hier auch die Bereitschaft für eine sorgsame Hautpflege und einen hautschonenden Pflasterwechsel größer sein. Folglich würde der Anteil leichter Reaktionen mit irritativer Pathogenese in der Dexcom Gruppe durch die Selektion besonders bemühter Patienten gesenkt. Insgesamt zeigt die Erhebung, dass die Reaktionszahl in der Freestyle Gruppe zwar am größten ist, die Intensität der Reaktionen aber am geringsten ausfällt.

Ob die vielen leichten Fälle in der Freestyle Libre Gruppe auf die längere Tragedauer eine mangelnde Patientenmitarbeit und oder die Bestandteile des Sensors zurückzuführen sind, kann besonders gut durch eine Betrachtung von Patienten, die mehrere Sensoren nutzen,

untersucht werden. Hier entfällt der Selection Bias, da davon ausgegangen werden kann, dass die Hautroutine der Patienten unabhängig vom verwendeten Sensor ist.

Die Patienten, die mehrere Sensoren nutzen, wurden dazu noch einmal gesondert betrachtet (vgl. Tabelle 22). Durch den Sensorwechsel veränderte sich die Schwere der Hautreaktionen in 14 von 16 Fällen. Ein Sensorwechsel kann folglich als wirkungsvolle Therapieoption bewertet werden. Welcher Sensor sollte nun empfohlen werden? Im untersuchten Kollektiv präferierten acht Patienten den Dexcom Sensor. Vier Personen litten weniger unter dem Freestyle und einer profitierte vom Wechsel zum Enlite. Folglich ist bei bestehenden Reaktionen ein Wechsel zwischen den Sensoren von Dexcom und Abbott laut unseren Ergebnissen am sinnvollsten. Dabei ergab sich eine positive Tendenz hinsichtlich eines Wechsels zum Dexcom Sensor.

Bei der Wahl dieses Therapieregimes ist zu bedenken, dass der Hersteller Dexcom Ende 2019 die Zusammensetzung seines Pflasters veränderte. In dem von uns untersuchten Kollektiv nutzten die Patienten die alte Charge, so dass unsere Ergebnisse noch keine Reaktionen auf die neue Charge wiedergeben können. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Hautunverträglichkeit aufgrund der stärkeren Haftungseigenschaften der neuen Klebstoffzusammensetzung zunimmt. Diese Vermutung wird durch zahlreiche Kommentare in sozialen Medien bekräftigt. Dexcom versichert hingegen „ *Diese Veränderung des Sensorpflasters enthält einen medizinischen, druckempfindlichen acrylbasierten Kleber, wie das vorherige Pflaster. Beide Formulierungen des Klebers bestanden die Tests zu Biokompatibilität und Reizungen, bieten eine 10-tägige Tragezeit und werden hergestellt ohne Latex, Isobornylacrylat (oder IBOA), Phthalate, Kolophonium oder 12 andere bekannte hautreizende Inhaltsstoffe.*“ (91). Dieser internen Stellungnahme steht andererseits der Sicherheitshinweis des Herstellers an die Anwender gegenüber, der die Thematik ein Jahr nach erster Herausgabe des Pflasters problematisiert (40). Dies legt die Vermutung nahe, dass die Meldungen der Hautreaktionen weiterhin zunehmen und den Hersteller zu einer Reaktion zwingen.

Insgesamt kann der intrapersonelle Unterschied in der Verträglichkeit der Sensoren vor allem durch die unterschiedliche Zusammensetzung begründet werden. Es ist demnach von einer allergischen Pathogenese auszugehen. Um den Sensorwechsel als Therapieoption sinnvoll zu begründen, muss untersucht werden, inwieweit sich die Sensoren hinsichtlich ihrer Inhaltsstoffe unterscheiden.

In vergangenen Studien wurde IBOA mehrfach als relevantes Allergen identifiziert (71). Das Acrylat konnte in den Sensoren von Medtronic und Abbott nachgewiesen werden, während der Dexcom Sensor als einziger kein IBOA enthält (9). Es ist davon auszugehen, dass IBOA nicht als einziges relevantes Allergen fungiert (68, 70, 71) (73). Diese Aussage können wir anhand unserer Ergebnisse bekräftigen, da auch ein Wechsel zum Dexcom Sensor in einigen

Fällen zu starken Reaktionen führte. Patient 4 litt laut Epikutantestung nachweislich an einer allergischen Dermatitis. Die Reaktion auf den IBOA-freien Dexcom Sensor ist folglich durch ein anderes Allergen bedingt. Laut Informationen von Dexcom wird dessen Sensorpflaster „ohne Latex, Isobornylacrylat (oder IBOA), Phthalate, Kolophonium oder 12 andere bekannte hautreizende Inhaltsstoffe“ hergestellt (81). Detaillierte, öffentliche Angaben der Hersteller über die Inhaltsstoffe von Sensor und Pflaster fehlen bislang. Eine gezielte Epikutantestung ist folglich nicht möglich. IBOA ist in Deutschland bereits in die Testreihe für Kleber und Plastik aufgenommen worden (96). Eine nachgewiesene Sensibilisierung gegenüber IBOA könnte den Wechsel zum Dexcom Sensor begründen. Dennoch bleibt fraglich, ob eine Epikutantestung für ein breites Patientenkollektiv sinnvoll wäre. Einerseits sind falsch positive Ergebnisse durch die Reizung der Haut durch das Testverfahren möglich. Andererseits besteht auch ein geringes Risiko für eine Sensibilisierung als Folge der Testung (59). Selbst bei einem negativen Testergebnis kann eine Sensibilisierung im Therapieverlauf nicht ausgeschlossen werden.

Die Mehrheit unserer Patienten zeigten die Reaktionen bei einer Therapiedauer von über 12 Monaten. In der Studie von Herman et al (13), bei der 144 Patienten befragt wurden, ergab sich ein signifikant geringeres Auftreten von Reaktionen bei einer Tragedauer von unter 12 Monaten. Es kann also angenommen werden, dass das Risiko für ein Reaktionsauftreten sich nach längerer Tragedauer erhöht.

Geht man davon aus, dass die Hautreaktionen erst im späteren Verlauf der Therapie auftreten, wäre ein Epikutantest erst nach Auftreten einer Reaktion sinnvoll. Die Testung auf alle Einzelkomponenten wird bislang durch die fehlenden Angaben der Inhaltsstoffe limitiert und stellt einen Mehraufwand dar, der neben Zusatzkosten auch eine umfassende Kommunikation zwischen Diabetologie und Dermatologie erfordert. Spezifische Testreihen auf Acrylate sind aktuell nicht ubiquitär verfügbar und speziellen Zentren vorbehalten. Der Epikutantest wäre demnach nur für ein ausgewähltes Patientenkollektiv sinnvoll, bei dem sich eine Therapiekonsequenz aus dem Ergebnis der Testung ergäbe. Diese Konsequenz eines begründeten Pflaster- oder Sensorwechsels kann jedoch nur unter Kenntnis aller Inhaltsstoffe erfolgen. Unter Betrachtung der genannten Limitationen einer Epikutantestung ist im praktischen Alltag derzeit die direkte Testung eines alternativen Sensors als sinnvoller zu bewerten.

5.4 Einflussfaktoren

Es wurde untersucht, ob die Höhe des HbA1c Wertes und die Tragedauer des Sensors mögliche unabhängige Variablen für das Auftreten von Hautreaktionen darstellen. Dazu wurde angenommen, dass keine Abhängigkeit zwischen den Variablen Tragedauer-Hautreaktionen

und HbA1c-Wert-Hautreaktion besteht. Um die Fälle mit einer Häufigkeit von unter 5 Fällen pro Feld zu reduzieren, wurden alle Gruppen gemeinsam ausgewertet. Dazu wurde angenommen, dass die Gruppenzugehörigkeit keine Einflussvariable in den genannten Korrelationen darstellt.

Zusammenhänge wurden für beide zu untersuchenden Einflussgrößen mit dem Chi-Quadrat-Unabhängigkeits-Test getestet. Bei einem Signifikanzniveau von 0,446 ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen HbA1c Wert und dem Auftreten von Hautreaktionen ($p > 0,05$). Der Anteil an Patienten mit Hautreaktionen und HbA1c Werten über 9 % war mit sechs Fällen sehr gering, so dass die Verlässlichkeit der Aussage durch die Gruppengröße limitiert wurde. Der Einflussfaktor HbA1c in der Korrelation zwischen den Variablen Gruppe und Reaktion kann ergänzend deskriptiv bewertet werden. Eine graphische Darstellung zeigt die Häufigkeiten der HbA1c Werte im Gruppenvergleich. Diese Ansicht veranschaulicht, dass die Häufigkeiten in den Gruppen Enlite und Freestyle similär sind. Die Gruppe Dexcom unterscheidet sich demgegenüber mit einem größeren Anteil an Fällen mit optimaler Blutzuckereinstellung. Bei ähnlichen Reaktionshäufigkeiten zwischen den Gruppen trotz differenter Blutzuckereinstellung in der Dexcom Gruppe, ist von keinem Einfluss des HbA1c Wertes in der Korrelation Sensor-Reaktionsauftreten auszugehen. Stattdessen liegt der Anteil an Reaktionen auch bei optimaler Blutzuckereinstellung bei 44 %. Postuliert man, dass eine optimale Blutzuckereinstellung auf eine gute Therapiecompliance zurückzuführen ist, kann davon ausgegangen werden, dass ein Auftreten von Hautreaktionen unabhängig von der Therapiebereitschaft ist.

Weiterhin kann aufgrund der besseren Blutglukoseeinstellung geschlussfolgert werden, dass die Therapiecompliance innerhalb der Dexcom Gruppe am höchsten ist. Diese These wird durch die in 5.3 erläuterten Voraussetzungen für einen Wechsel zum Dexcom Sensor gestützt. Bisher stehen Studien zu einem Vergleich hinsichtlich der Messgenauigkeit zwischen den aktuellen Sensormodellen aus. Die unterschiedliche Präzision der Sensoren als weitere Ursache für die unterschiedlichen Therapieerfolge kann deshalb nicht wissenschaftlich fundiert bewertet werden.

Weiterhin wurde die Einflussgröße Tragedauer getestet. Es sollten auch die Ergebnisse von Berg et al. (13) geprüft werden, die ein signifikant selteneres Auftreten von Reaktionen bei einer Tragedauer von unter einem Jahr beschrieben. Auch unsere Erhebung zeigte ein fast zweimal häufigeres Auftreten von Hautreaktionen bei einer Sensortragedauer von über einem Jahr. Die Unabhängigkeitstestung der Variablen Tragedauer und Reaktion blieb jedoch unter dem Signifikanzniveau ($p > 0,05$). Damit muss die H_0 , die deklariert, dass das Auftreten einer Hautreaktion nicht von der Tragedauer des Sensors abhängt, beibehalten werden. Um den Einfluss der Tragedauer in der Korrelation Sensorgruppe-Hautreaktion zu untersuchen, erfolgte erneut eine graphische Darstellung, sowie deskriptive Auswertung der

Gruppenhäufigkeiten. Es zeigt sich, dass sich die Sensorgruppen nur gering in der Variable Tragedauer unterscheiden. Die Häufigkeiten der Fälle von unter zu über einem Jahr sind vergleichbar. Folglich ist nicht davon auszugehen, dass die Tragedauer einen Störfaktor in der zu prüfenden Hautfragestellung darstellt.

Dermatologische Vorerkrankungen stellten eine weitere zu untersuchende Einflussvariable für das Auftreten von Hautreaktionen dar. Weiterhin sollte untersucht werden, ob sich auf die Hautintegrität auswirken. Da nur vier Patienten eine dermatologische Grunderkrankung angaben, konnte keine valide Testung durchgeführt werden. Berg et al. untersuchte diese Fragestellung ebenso und postuliert keinen Zusammenhang zwischen atopischen Vorerkrankungen und Reaktionen unter CGM Nutzung. Dagegen wurde eine Korrelation zwischen CSII Nutzung und Atopieneigung postuliert. In unserer Erfassung zeigte einer der beiden Neurodermitis Patienten ausschließlich Reaktionen gegen den Katheter, nicht aber gegen den Sensor. Dieser Fall würde die Theorie von Berg et al., die einen Zusammenhang zwischen atopischer Vorerkrankung und CSII Reaktion deklariert, stützen. Um eine verlässliche Aussage zu treffen, reichen die Fallzahlen jedoch nicht aus. Dennoch zeigten alle vier Patienten, die eine Vorerkrankung angaben, Reaktionen gegenüber Sensor oder Katheter. Folglich kann davon ausgegangen werden, dass eine gestörte Hautintegrität das Auftreten von Sensorreaktionen begünstigt.

Die seltenen Fälle einer Pflasterunverträglichkeit lassen darauf schließen, dass eine Sensorreaktion nicht mit einer allgemeinen Pflasterunverträglichkeit in Zusammenhang steht. Die Reaktionen richten sich also gezielt gegen die Sensoren und deren spezifische Pflaster. Unter allen Patienten berichten lediglich sechs von einer Pflasterunverträglichkeit. Viermal wurde eine Unverträglichkeit gegen das Opsite IV 3000, dreimal gegenüber dem Fixomull Stretch zur Befestigung des Katheters und einmal gegen das Tegaderm Pflaster beschrieben. Die häufige Nennungen des Opsite IV 3000 Zusatzpflasters deuten darauf hin, dass das Produkt besonders hautreizend ist. Das Pflaster fungiert als Haftungsverstärker und wird als Zusatz über das herkömmliche Sensorpflaster geklebt. Durch das Zusatzpflaster kann sich Flüssigkeit zwischen den beiden Pflasterfilmen länger binden und die Hautbarriere aufweichen. Ein feuchtes Milieu begünstigt wiederum die Besiedlung mit bakteriellen Erregern. Es kann zu einer bakteriellen oder irritativen Dermatitis kommen. Die Epidermis ist folglich verstärkten Reizungen ausgesetzt. Ein Zusatzpflaster ist nur in Ausnahmen zu empfehlen, wenn besondere Anforderungen an eine gute Haftung bestehen. Vorab muss evaluiert werden, ob eine ausreichende Hautintegrität gewährleistet werden kann. Patienten, bei denen das Originalpflaster aufgrund einer geschädigten Epidermis nicht haftet, sollten pflasterfreie Alternativen zur Befestigung des Sensors bevorzugen.

5.5 Einzelfallevaluation

Aufgrund der ausgeprägten Reaktionsstärke wurden zwei der Fälle noch einmal gesondert betrachtet vgl. 4.5 (Ergebnisse Einzelfallauswertung zweier Patienten). Die Latenz von wenigen Stunden zwischen dem Sensoreinsatz und dem Auftreten der Hautreaktionen, die Intensität der Symptomatik, sowie der Crescendocharakter lassen in beiden Fällen eine allergische Pathogenese annehmen.

Beide Patienten gaben dabei eine gleichstarke Reaktionsintensität trotz Sensorwechsel an. Dies stützt erneut die in 5.4 (Einflussfaktoren) bereits erläuterte These, dass IBOA nicht als einziges ursächliches Allergen fungiert, da es im Dexcom Sensor nicht enthalten ist (97). Die beiden Fallbeispiele zeigen, dass ein Sensorwechsel nicht obligat mit einer Besserung der Hautsymptomatik korreliert.

In beiden Fällen gelang eine Besserung der Hautprobleme unter Nutzung des Varihesive Hydrocolloidpflasters. Das Pflaster muss händig zugeschnitten werden, so dass eine Öffnung für die Sensornadel entsteht. Diese Durchtrittsstelle bedingt einen geringen Hautkontakt zwischen Sensor und Haut. Die Fotodokumentation zeigt, dass diese Kontaktstelle bereits ausreicht, um eine Reaktion hervorzurufen. Während Patient 3 aufgrund der bestehenden Problematik die Therapie unter CGM Nutzung abbrach, setzte Fall 4 die Sensornutzung mithilfe des Zwischenpflasters fort. Es ist davon auszugehen, dass neben der Reaktionsstärke vor allem die individuelle Toleranzbereitschaft entscheidend für die Weiterführung des Therapieregimes ist. Während im Fall 4 die Vorteile der CGM Messung die Nachteile durch die Hautprobleme überwogen, bevorzugte Patient 3 die blutige Messung gegenüber dem Auftreten von Reaktionen. Die Therapie mittels Zwischenpflaster konnte also die Fortführung der CGM Therapie unter Einschränkungen ermöglichen. Diese Einschränkungen gefährden jedoch die Therapiebereitschaft. Neben der dauerhaften Bewältigung von Reaktionen muss ein Mehraufwand durch die Varihesive Therapie betrieben werden. Neben dem selbstständigen Zurechtschneiden sind zusätzliche Testungen erforderlich, um Einschränkungen der Messgenauigkeit auszuschließen.

Der Therapieabbruch von Patient 3 kann also durchaus nachvollzogen werden. Der Patient zeigt jedoch auch nach Sensortherapie eine mangelnde Therapiecompliance, was in den drei zuletzt gemessenen HbA1c Werten deutlich wird. Alle gemessenen Werte liegen im Bereich einer sehr schlechten Blutglucoseeinstellung mit über 9 %. Es kann angenommen werden, dass die frustranen Versuche einer Therapieoptimierung mithilfe der CGM Sensoren weiter zum Verlust der allgemeinen Therapiemotivation beitragen. Weiterhin kann geschlossen werden, dass die Fortführung der CGM-Therapie von Patient 4 gegenüber Patient 3 weniger auf eine geringere Symptomstärke, als vielmehr auf eine stärkere grundlegende Therapiemotivation zurückzuführen ist. Fall 4 ist bereit einen beachtlichen Mehraufwand zu

tolerieren, um das CGM Therapieregime beibehalten zu können. Der Outcome dieser Therapieadhärenz wird in den optimalen HbA1c Werten von Patient 4 deutlich.

Die Anwendung von Hydrocolloidpflastern zeigt in beiden Fällen allergischer Genese deutliche Erfolge. Der Grad der Therapiebereitschaft scheint der bestimmende Faktor zur Beibehaltung des CGM Therapieregimes zu sein. Folglich sollte die Behandlung mittels Hydrocolloidpflastern dahingehend optimiert werden, dass sie auch Patienten zugänglich wird, die weniger gewillt sind, einen Mehraufwand zu tragen. Ziel sollte eine komfortablere Nutzung sowie eine Reduktion der Restreaktion sein. Dazu muss die Kontaktstelle, die durch das Loch für die Sensornadel entsteht, als Ursache der Restreaktionen minimiert werden. Dies könnte durch eine industrielle Fertigung, bei der ein optimales Verhältnis zwischen Sensor und Pflaster hergestellt wird, gewährleistet werden. Die Pflasterdicke sollte so angepasst werden, dass sie den Hautkontakt verhindert, ohne die Messgenauigkeit zu beeinflussen. Es ist Aufgabe der Sensorhersteller initiativ in die Herstellung eines solchen Pflasters zu investieren, um eine bessere Behandlungsoption für die Problematik zu etablieren. Nach den Ergebnissen der Falldarstellungen muss davon ausgegangen werden, dass eine allergische Reaktion durch die Hydrocolloidpflastertherapie nicht vollkommen unterbunden, aber auf ein Niveau reduziert werden kann, unter dem eine Beibehaltung des CGM Therapieregimes möglich ist.

5.6 Therapieoptionen

5.6.1 Sensorwechsel

Ein Sensorwechsel sollte nicht die erste Therapieoption als Antwort auf Hautreaktionen darstellen (vgl. Tabelle 24). In vielen Fällen zeigte sich auch nach Sensorwechsel eine Reaktion, wenn auch in geringerem Maße (vgl. Tabelle 22). In den betrachteten Einzelfällen besonders starker Ausprägung war die Symptomstärke sogar nach Sensorwechsel unverändert. Ein Sensorwechsel stellt eine aufwändige Therapieoption dar, die eine Übernahme der Kasse und eine Umschulung der Patienten voraussetzt. Ein Sensorwechsel ist als Therapieoption der Dermatitis vor allem in Situation zu empfehlen, in denen der Patient auch aus anderen Gründen von einem alternativen Sensor profitiert. Wird die Therapiezufriedenheit alleine durch das Auftreten von Hautreaktionen eingeschränkt, sollten vor einem Sensorwechsel zunächst alternative Therapieoptionen ausgeschöpft werden.

5.6.2 Basispflege

Laut der Erhebung war in 22 % der Fälle bereits eine klassische Basalpflege ausreichend, um Beschwerden leichter Genese sichtbar zu lindern (84). Vor allem bei Kindern mit aktivem Lebensstil sind die Anforderungen an eine ausreichende Hautintegrität erhöht. Häufiges

Schwitzen und vermehrte Talgproduktion gefährden die Pflasterhaftung. Dabei können Peelings oder alkoholische Lösungen hilfreich sein, um die Hautfeuchtigkeit zu reduzieren und so den Halt des Sensors zu verbessern.

Die Notwendigkeit einer ausreichenden Hautpflege konnte auch in Studien zur Neurodermitisbehandlung gezeigt werden (98). Eine regelmäßige Grundpflege konnte den Juckreiz deutlich lindern und die Notwendigkeit von Glukokortikoiden, die die Hautbarriere weiter schädigen, reduzieren. Bei Kleinkindern konnte eine gute Hautpflege das Risiko für das Auftreten atopischer Dermatitis nachweislich senken.

Es kann folglich angenommen werden, dass eine gute Basalpflege dem Auftreten von Hautreaktionen gegen die Sensoren präventiv vorbeugen kann. Aufgrund des positiven Kosten-Nutzen-Verhältnisses ist eine ausreichende Basispflege bei allen Patienten als Therapiegrundlage zu empfehlen.

5.6.3 Pflasterentfernung

Eine wichtige therapeutische Bedeutung kommt dem hautschonenden Wechsel des Pflasters zu. Unter allen Reaktionen berichten 51,2 % von einem Auftreten der Reaktionen beim Wechseln des Pflasters. Es wäre möglich, dass die Pflasterentfernung selbst den Auslöser der Reaktion darstellt. Die korrekte Technik zum Wechseln des Pflasters kann dabei bereits therapeutische Wirkung zeigen. Das Prinzip „low and slow“ sollte integraler Schulungsinhalt bei der Einführung und Anleitung von Insulinkatheter- und Sensornutzung sein. Ergänzend nutzten einige Patienten Tücher, die die Pflasterentfernung erleichtern. Studien über deren Wirksamkeit stehen bisher aus und sind kritisch zu hinterfragen. Möglicherweise sind die Patienten, die diese Tücher additiv zur Pflasterentfernung nutzten, auch diejenigen, die ohnehin eine intensivere Hautpflege betreiben. Ein Selection Bias sollte daher zur Wirksamkeitstestung vermieden werden. Die Nutzung der Tücher ist auch in Hinblick auf deren Zusammensetzung kritisch zu bewerten, da sie ebenso potenzielle Allergene enthalten, die zu einer Sensibilisierung beitragen können (84).

Herkömmliche Haushaltsöle stellen günstige und gut verträgliche Alternativen dar, um die hautschonende Pflasterentfernung zu erleichtern (84).

5.6.4 Hautschutzsprays

Aufgrund der Erfahrungsberichte der Patienten ist anzunehmen, dass Hautschutzsprays zur Verhinderung von Reaktionen nur einen geringen Effekt aufweisen. Eine Unwirksamkeit von Hautschutzcremes wird in einer Follow-Up Studie aus 2019 (62) bestätigt, in der sich kein Therapieerfolg nach einer fünfmonatigen Anwendung der Cremes zeigte.

Cavilon Spray wurde in unserer Erhebung ebenso vermehrt negativ bewertet. Neben der fraglichen Wirksamkeit konnten in einer vergangenen Studie bereits starke Reaktionen gegenüber dem Spray beobachtet werden(99). Cavilon® Spray enthält Acrylate, die bei einer allergischen Kontaktallergie eine Aggravation der Symptomatik auslösen können (86), so dass es in der Therapie von Hautreaktionen vermieden werden sollte .

Einige Nutzer benötigten Zusatzpflaster, um die Haftung des Sensorpflasters zu erhöhen. Da ein Teil unserer Patienten auf das Opsite IV 3000 Pflaster zusätzlich reagierte, kann angenommen werden, dass es die Hautintegrität zusätzlich gefährdet (vgl. 5.4). Eine allergische Pathogenese ist nicht auszuschließen. Um dies zu untersuchen, ist weiterhin die Veröffentlichung der Inhaltsstoffe der Pflaster zu fordern. So kann ein ätiopathogenetischer Zusammenhang hergestellt und anhand dessen eine begründete Therapieentscheidung getroffen werden. Durch eine erweiterte Produktbreite könnte auf Reaktionen mit einem Pflasterwechsel reagiert werden. Dazu sollten Pflaster für empfindliche Haut, Zwischenpflaster bei allergischer Genese, sowie Zusatzpflaster bei Haftungsproblemen von den Sensorherstellern erhältlich sein. In vielen Fällen könnte ein Wechsel zu einem Pflaster mit anderen Inhaltsstoffen oder geringerer Haftung die Hautprobleme bereits effektiv reduzieren. Damit kann ein Pflasterwechsel einen Sensorwechsel verhindern. Das Therapieprinzip würde folglich auch im wirtschaftlichen Interesse der Sensorhersteller stehen.

Um den Einsatz von Klebstoffen zu vermeiden, nutzen einige Patienten im befragten Kollektiv auch Bandagen und Tragegurte zur Befestigung des Sensors. Diese Therapieoption ist besonders für Betroffene mit erhöhter Hautsensibilität zu empfehlen. Ebenso eignen sich die Gurte gut, um temporär einen höheren Halt, beispielsweise während des Sports, herzustellen. Als negativer Aspekt könnte die fehlende Diskretion der Bandagen und Gurte gewertet werden.

5.6.5 Kortikosteroidtherapie

Beim Auftreten von Reaktionen kann zunächst ein Therapieversuch mit einer lokalen Glukortikoidanwendung unternommen werden. In unserem Kollektiv gab ein Patient eine kortisonhaltige Creme mit 0,1% Methylprednisolonaceponat (Handelsname: Advantancreme) als wirkungsvollste Therapie an. Studien zeigen auch eine Wirksamkeit im off-label-use Fluticason-haltiger Nasensprays, die vor der Applikation des Sensors auf die Haut aufgetragen werden (84, 100). Die topische Anwendung konnte die Tragedauer der Sensoren erhöhen und eine Hautreizung reduzieren. Das pharmakologische Prinzip hinter dieser Therapie besteht in der antiinflammatorischen und immunsupprimierenden Wirkung der Glukokortikoide (101). Diese macht man sich auch bei der leitliniengerechten Behandlung atopischer Dermatitis zu Nutzen. Da die allergische Dermatitis ebenso auf eine fehlgeleitete Immunantwort

zurückzuführen ist, ist anzunehmen, dass eine Immunsuppression die Hautreaktion reduzieren kann (vgl. 2.9).

Eine dauerhafte lokale Anwendung von Glukokortikoiden führt nachweislich zu Hautatrophien (102). Die geschädigte Hautbarriere erhöht wiederum das Risiko für eine irritative Dermatitis. Es besteht die Gefahr einer Verschlechterung des Hautzustandes infolge der Glukokortikoidnutzung durch allergische und irritative Komponente. Eine chronische Anwendung von Glukokortikoiden ist daher nicht zu empfehlen. Es kann die Symptome jedoch bei allergischer Genese lindern und im akuten Stadium Anwendung finden.

5.6.6 Immunmodulatoren

Einige Immunmodulatoren zeigen einen ähnlichen Effekt wie die Glukokortikoide ohne die Hautbarriere zu beeinflussen. Die Biologicals Pimecrolimus und Tacrolimus werden aufgrund ihrer Wirkung auf das Immunsystem und den Entzündungsprozess bereits zur Therapie der atopischen Dermatitis bei Kindern und Jugendlichen ab zwei Jahren verwendet. Ein niedriger Wirkspiegel im Blut verbunden mit einer niedrigen Nebenwirkungsrate steigern die Hoffnungen für einen Therapieerfolg mit Pimecrolimus (103). In der Therapie der Kontaktdermatitis gegenüber Nickel konnten bereits Therapieerfolge mit Pimecrolimus gezeigt werden (77, 80, 81). Eine erweiterte Zulassung für die Therapie der Kontaktdermatitis bei Kindern wird als vielversprechend postuliert (82). Dennoch ist eine vollkommene Unterdrückung der allergischen Immunantwort durch Pimecrolimus unwahrscheinlich. Die Wirkungsweise ähnelt der der Glukokortikoide: Die Aktivierung von T-Zellen und inflammatorischer Enzyme wird gehemmt (104). Die bisher durchgeführten Studien in der Therapie der atopischen Dermatitis mit Pimecrolimus wagen bisher keinen direkten Vergleich der beiden antiinflammatorischen Substanzen. Stattdessen wurde der Einsatz von Glukokortikoiden bei Exazerbation der Hautekzeme in beiden Vergleichsgruppen geduldet und könnte demnach den beobachteten Wirkungserfolg mitbeeinflusst haben (105). Ein deutlicher Vorteil von Pimecrolimus in der Therapie der Dermatitis ergibt sich jedoch aus dem fehlenden Einfluss auf Hautdicke und -beschaffenheit (103).

Ein weiterer Immunmodulator, der bereits in der Behandlung der atopischen Dermatitis seine Anwendung findet, ist der JAK-Inhibitor Baricitinib. Seine Wirkung basiert auf der Hemmung der Zytokine IL-4, -5, -13, -22 und -31. In der Therapie der atopischen Dermatitis hat er in Kombination mit Kortison bereits vielversprechende Erfolge gezeigt. Neben dem Hautbild besserte sich der Juckreiz unter der Behandlung mit Baricitinib deutlich. Das Therapieansprechen war bei einer Dosierung von täglich 4mg deutlich höher als in der Vergleichsgruppe mit 2mg täglich (106). Der JAK-Kinase Inhibitor erhielt aufgrund des guten

Ansprechens im dritten Quartal 2020 eine Zulassungserweiterung für die Anwendung bei mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (106, 107).

Die genannten Wirkstoffe wurden noch nicht hinreichend zur Therapie der allergischen Kontaktdermatitis getestet. Da allergische und atopische Dermatitis auf einen immunvermittelten Pathomechanismus beruhen, könnte eine Anwendung der Immunmodulatoren auch bei einer Typ IV Reaktion vielversprechend sein. Zur Bestätigung dieser Annahme bedarf es weiterer klinischer Studien, um langfristig eine Zulassungserweiterung der Substanzen zu erzielen.

5.6.7 Zwischenpflaster

Eine Vermeidung des Hautkontaktes mit dem Allergen scheint die einzige Lösung zur gänzlichen Vermeidung allergischer Reaktionen zu sein.

Die Verwendung eines hydrocolloidhaltigen Zwischenpflasters wurde in drei Fällen als bevorzugte Therapieoption unter „andere Therapie“ angegeben vgl. 5.5. Sowohl das Comfeel Free Pflaster als auch das Varihesive Pflaster wurden dabei genannt. Auch die Fälle 3 und 4 belegen ein Nutzen des Zwischenpflasters mit einer Linderung der Symptome (vgl. 4.5). Es scheint unter den verfügbaren Therapieoptionen derzeit die erfolgversprechendste zu sein. Die Wirksamkeit der Zwischenpflastertherapie wurde auch in vergangenen Studien von Kamann et al. bestätigt (14, 15). Jedoch wird die Patientencompliance durch die fehlende Kompatibilität der Pflaster zu den Sensoren limitiert. Eine Optimierung hinsichtlich Anwendung und Zuverlässigkeit der Pflaster muss dringend erfolgen (vgl. 5.5). Es muss an die Hersteller appelliert werden, in die Erstellung gut verträglicher Zwischenpflaster zu investieren, die in Form und Größe bereits industriell an den jeweiligen Sensor angepasst werden.

5.6.8 Implantierbare Sensoren

Neben dem Einsatz von Zwischenpflastern, können dauerhaft implantierbare Sensoren die Zukunftsperspektive in der CGM Therapie darstellen. Der Eversense Sensor stellt eine solche Option dar. Mit Hilfe eines kleinen Hautschnitts wird der Sensor subkutan platziert und kann dort bis zu 90 Tage verbleiben. Der Sensorwechsel und der damit verbundene Stressor für die Hautintegrität wird so reduziert (90). Zur Befestigung des Eversense Transmitters ist ebenso ein Klebepflaster notwendig. Laut Herstellerangaben ist dieses acrylatfrei und bei einer IBOA Allergie geeignet. Unsere Auswertung Studie zeigt jedoch, dass eine Hautreaktion auch gegen IBOA-freie Sensoren auftreten kann (vgl. 5.3).

Diese Option setzt hohe Anforderungen an die Sicherheit und Messgenauigkeit des Gerätes voraus. Das Eversense System ist bisher noch nicht für Kinder und Jugendliche zugelassen.

Eine Optimierung des Gerätes ohne Hautkontakt, welches in der Diabetestherapie bei Kindern Anwendung findet, ist in naher Zukunft nicht zu erwarten. Es bleibt außerdem fraglich, ob die Implantation eines Sensors die Lösung für die Problematik darstellt. Eine Hypersensitivitätsreaktion auf orthopädische, neurostimulative, endovaskuläre, zahnmedizinische und intrauterine Implantate wurden bereits beobachtet (108, 109). Folglich ist davon auszugehen, dass eine Typ IV Reaktion auch ohne Hautkontakt stattfinden kann. Der genaue Zusammenhang zwischen kutanen Reaktionen und Implantatallergien ist noch nicht hinreichend verstanden (110). Bisher gibt es keine Leitlinie bezüglich Epikutantestung und alternativer Implantate bei Risikopatienten (108). Eine Studie verglich das Risiko für die Revision von Hüftprothesen zwischen einer Gruppe mit nachgewiesener Kontaktdermatitis (n = 356) und einem Vergleichskollektiv (n = 712). Es konnte kein erhöhtes Risiko hinsichtlich der Abstoßung von metallischen Prothesen bei vorsensibilisierten Patienten festgestellt werden. Ebenso ergab sich keine erhöhte Inzidenz für das Auftreten von Kontaktallergien als Folge der Implantation (111). Die Frage, ob die Implantation eines Glukosesensors bei sensibilisierten Patienten eine Symptomatik auslöst, kann nach aktueller Studienlage nicht sicher beantwortet werden. Eine klinische Testung kann nur unter einem Restrisiko stattfinden und muss unter Einschluss ethischer Aspekte diskutiert werden.

6 Limitationen und Schwächen

Hauptschwäche der Studie sind die geringeren Fallzahlen unter den Dexcom und Enlite Anwendern verglichen mit der Freestyle Libre Gruppe. Dies liegt an der präferierten Nutzung des Freestyles als Einsteigermodell (vgl. 5.3).

Eine Ausweitung der Erhebung auf mehrere Schwerpunktzentren konnte aufgrund der Corona Pandemie 2020 nicht stattfinden. Die geringen Fallzahlen limitieren auch die Bewertung des Einflussfaktors HbA1c. Postuliert man eine Abhängigkeit zwischen Blutzuckereinstellung und dem Auftreten von Reaktionen, wäre der Unterschied in den Gruppen kleiner 7,5 % und über 9 % am größten. Folglich wäre eine vergleichbare Gruppengröße erforderlich, um eine aussagekräftige Testung durchführen zu können. Mit einer Anzahl von nur sechs Fällen, ist die Gruppe HbA1c>9% jedoch zu gering. Diese Schwäche ist jedoch als weniger relevant einzustufen, da auch in vergangenen Studien kein Zusammenhang zwischen HbA1c Wert und dem Auftreten von Hautreaktionen festgestellt werden konnte (13). Weiterhin hätte eine schlechte Blutzuckereinstellung schwerwiegende Folgen auf die Krankheitsprognose. Eine hinreichende Testung wäre vor allem aus ethischer Sicht nicht zielführend.

Auch die Bewertung des Einflussfaktors „Tragedauer“ wurde limitiert, da die Tragezeit des Sensors nicht der Latenz bis zum Eintreten einer Reaktion entspricht. Die Mehrheit der Patienten nutzte den Sensor trotz Auftreten von Hautreaktionen weiter. Der Zeitraum von Beginn der Sensortherapie bis zum Auftreten einer Hautreaktion konnte retrospektiv nicht erhoben werden. Es wäre also möglich, dass einige der Patienten in der Gruppe über 12 Monate ihre Reaktionen schon früher entwickelt hatten. Demnach wäre die tatsächliche Anzahl an Reaktionen in der Gruppe 0-12 Monate größer. Die zu überprüfende Aussage von Berg et al. beschreibt ein signifikant häufigeres Reaktionsauftreten nach einer Tragedauer von über 12 Monaten. Unsere Erhebung konnte diese Aussage nicht signifikant bestärken, so dass von einer Unabhängigkeit der Variablen ausgegangen und damit die Nullhypothese beibehalten wurde. Eine größere Fallzahl in der Gruppe 0-12 würde der Aussage von Berg et al. zusätzlich entgegen stehen und die Wahrscheinlichkeit für einen beta Fehler senken.

Eine allergische Kontaktdermatitis tritt zwar typischerweise mit einer gewissen Latenz auf (vgl. 2.9), diese Latenz scheint jedoch individuell unterschiedlich und von zusätzlichen Faktoren getriggert zu sein. Unter Inklusion der genannten Limitation wird die Annahme weiter bekräftigt, dass das Intervall von 12 Monaten nicht kausal mit einem häufigeren Reaktionsauftreten korreliert. Die Limitation hat demnach keine negative Auswirkung auf die Auswertung unserer Ergebnisse.

Der Selection Bias in der Betrachtung des Gesamtkollektives ist gering, da keiner der CGM Nutzer innerhalb der Sprechstunde ausgeschlossen wurden. Die einzige vergleichbare Studie,

die größere Fallzahlen betrachtet und auch irritative Hautreaktionen einschließt, lässt den Patienten dagegen die Wahl, an einem Online Fragebogen teilzunehmen. Durch dieses Befragungsmodell werden Patienten mit Nebenwirkungen präferiert, da diese eher gewillt sind über ihre Reaktionen zu berichten als zufriedene Patienten (13). Unsere Studie scheint die erste, die die Häufigkeit von Hautreaktionen ohne Selection Bias der Patienten untersucht.

Eine Schwäche entsteht durch die Subjektivität in der Reaktionsbewertung durch den Patienten. Hier sind Unterschiede in der individuellen Einstufung der Reaktionsstärke wahrscheinlich. Der Vergleich wäre anhand einer Gegenüberstellung von Bildern und klinischen Bewertung durch Ärzte objektiver. Da wir aber die Beeinträchtigung der Patienten bewerten wollten, wurde bewusst eine subjektive Einschätzung auf Kosten der Objektivität bevorzugt. Die Einzelfalldarstellung zeigt, dass die Fortführung des Therapieregimes bei Hautreaktionen vom subjektiven Leiden unter Reaktion beziehungsweise der Toleranzbereitschaft abhängig ist. Obgleich diese subjektive Beeinträchtigung durch unsere Erhebung besser bewertet werden kann, wird der Vergleich zwischen den Sensoren durch die patienteneigene Bewertung limitiert. Patienten, die mehrere Sensoren genutzt hatten, wurden in beiden Sensorgruppen gewertet. Der intrapersonelle Vergleich von Patienten konnte trotz subjektiver Bewertung einen verlässlichen Sensorvergleich gewährleisten, da die verschiedenen Sensoren vom selben Individuum mit denselben Kriterien bewertet wurden (vgl. 4.4). Die interpersonellen Unterschiede in der Bewertung entfielen in diesem Modell.

Weiterhin entsteht ein Performance Bias durch die unterschiedliche Pflegeroutine der Patienten. Im Rahmen atopischer Erkrankungen wurde bereits belegt, dass eine regelmäßige Grundpflege die Hautintegrität deutlich verbessert. Neben dem therapeutischen Nutzen konnte auch ein Rückgang der atopischen Erkrankungen durch präventive Hautpflege gezeigt werden (98). Demnach haben Patienten, die eine intensivere Hautpflege betreiben, ein geringeres Risiko für das Auftreten von Hautreaktionen, deren Ursache eine schlechte Hautintegrität darstellt. Gleichzeitig kann angenommen werden, dass Patienten, die größere Bemühungen in Ihre Hautpflege investieren, auch die Notwendigkeit an zusätzlichen Pflegemitteln, wie Skin Tac Wipes und Pflasterentferner stärker bewerten. Eine Überschätzung der Wirkstärke dieser Zusatzprodukte ist denkbar. Um die Gewichtung von geringen wirksamen Zusatzmaßnahmen zu minimieren, wurde nur die wirksamste Therapieform angegeben.

7 Zusammenfassung

45,2 % aller befragten Patienten zeigten Reaktionen unter der Sensortherapie. Dieser Anteil belegt, dass die Problematik bislang unterschätzt wurde. Die Zahl der Reaktionen fordert eine Auseinandersetzung mit der Thematik seitens Hersteller, Ärzten und Patienten, um einen Lösungsansatz zu etablieren.

Nach Zuteilung aller Sensorkontakte zu den jeweiligen Herstellern litten in der Dexcom Gruppe 37,5 %, in der Freestyle Gruppe 43,1 % und in der Enlite Gruppe 47,6 % aller Nutzer unter Hautreaktionen. Der Anteil der Negativerfahrungen ist demnach in der Enlite Gruppe am höchsten und in der Dexcom Gruppe am geringsten. Dabei gilt es zu bedenken, dass die Fallzahlen in der Freestyle Gruppe deutlich höher waren als bei den alternativen Sensoren, da dieser Sensor mit einem Anteil von 53,13 % die häufigste Anwendung fand. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Sensorgruppe und dem Auftreten von Reaktionen beobachtet werden. Bewertet man die aufgetretenen Reaktionen nach Angaben des klinischen Bildes und der subjektiven Beeinträchtigung fiel auf, dass die Reaktionen unter Freestyle Libre Nutzung mit 45,5 % leichter Symptomatik und 59,1 % geringer subjektiver Beeinträchtigung prozentual schwächer bewertet wurden. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beeinträchtigung durch die Reaktionen auf den Freestyle mit dem Enlite Sensor. Die Reaktionen auf den Enlite wurden insgesamt am schwerwiegendsten bewertet. Damit traten mit dem Freestyle zwar in absoluten Zahlen mehr Reaktionen, dafür aber in leichterer Ausprägung auf. Eine Korrelation von HbA1c Wert und Tragedauer der Sensoren auf das Auftreten von Hautreaktionen konnte nicht gezeigt werden. Dennoch wurde in der Dexcom Gruppe insgesamt die günstigste Blutzuckereinstellung beobachtet.

Neben der häufigeren Anwendung des Freestyle Sensors ist die lange Tragedauer des Sensors als Ursache für das häufigere Reaktionsauftreten anzunehmen. Die Vielzahl an Reaktionen leichter Symptomatiken deuten auf eine irritative Genese hin. Ursächlich könnte die längere Klebedauer von 14 Tagen des Freestyle Libre verglichen mit den beiden alternativen Sensoren sein. Da bereits eine Verlängerung der empfohlenen Tragedauer des Dexcom Sensors von sechs auf zehn Tage stattgefunden hat, ist mit einer anhaltenden Tendenz hinsichtlich längerer Tragezeiten zu rechnen. Es ist davon auszugehen, dass die Relevanz der Problematik in Zukunft weiter zunimmt. 51,2 % aller beobachteten Reaktionen traten erst nach maximaler Tragezeit unter Sensorwechsel auf und sind als irritative Dermatitis einzustufen. Der tatsächliche Anteil irritativer Ekzeme ist als noch größer anzunehmen. Die Anforderungen an eine optimale Hautpflege und schonende Sensorentfernung sollten den Patienten eingehend erläutert und instruiert werden.

Die Fälle allergischer Genese lassen weitere nicht identifizierte Allergene als Ursache annehmen. Die Vermutung, dass IBOA nicht als einzige Allergenquelle fungiert, können wir

anhand unserer Ergebnisse stützen. Die Notwendigkeit einer Offenlegung aller Inhaltsstoffe durch die Hersteller wird hier erneut deutlich. In der Therapie allergischer Reaktionen scheint eine Behandlung mit Zwischenpflastern auf Hydrocolloidbasis derzeit am wirkungsvollsten. Eine Optimierung dieser Therapieoption durch speziell für die CGM-Therapie gefertigte Produkte ist zukünftig anzustreben. Ein Wechsel zwischen verschiedenen Pflasterpräparaten ist einem Sensorwechsel vorzuziehen. Hier gilt es, eine größere Auswahl an geeigneten Produkten zur Verfügung zu stellen. Die zusätzliche Verwendung von Barriersprays und Zusatzpflastern kann nur in Einzelfällen empfohlen werden. Ein Sensorwechsel zeigte in 78,57% der betrachteten Fälle eine Besserung der Reaktionen. Dabei profitieren die Patienten laut unseren Ergebnissen vor allem von einem Wechsel zum Dexcom Sensor. Dies ist jedoch primär auf patientenindividuelle Faktoren, weniger auf eine allgemein bessere Verträglichkeit des Dexcom Sensors zurückzuführen. Der Hersteller veröffentlichte bereits im Dezember 2020 eine Erhebung bezüglich Hautreaktionen. Diese Erhebung scheint eine Reaktion auf zahlreiche Negativberichte im Rahmen einer Pflasterumstellung im Herbst 2019 zu sein. In unserer Erhebung wird nur die alte Charge verwendet, sodass die Verträglichkeit der neuen Charge in unseren Ergebnissen nicht inkludiert ist.

Es ergibt sich laut unserer Ergebnisse kein eindeutig zu präferierender Sensor in Bezug auf das Nebenwirkungsprofil. Beim Auftreten von Hautreaktionen sollte ein Sensorwechsel nur dann erfolgen, wenn die Patienten auch aufgrund anderer Aspekte davon profitieren. Zur alleinigen Therapie von Hautreaktionen sind alternative Therapieoptionen vorab auszuschöpfen.

Eine Optimierung dieser Therapiemöglichkeiten ist dringend notwendig, um dauerhaft eine Fortführung des CGM Therapieregimes für Betroffene zu gewährleisten. Dazu müssen eine Offenlegung der Inhaltsstoffe, sowie eine Erweiterung der Produktbreite seitens der Hersteller erfolgen. Die Verwendung von Biologicals und implantierbaren Sensoren könnte in Zukunft einen alternativen Lösungsansatz darstellen.

8 Literaturverzeichnis

1. al. PDMI-We. Deutscher Gesundheitsbericht: Diabetes 2019 - Die Bestandsaufnahme 2019 [16.05.2020]. Available from: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Gesundheitspolitik/20181114gesundheitsbericht_2019.pdf.
2. Diabetes facts & figures2020 16.05.2020].
3. Thomas Danne OK, Karin Lange. Diabetes bei Kindern und Jugendlichen: Springer; 2015.
4. Danne T, Kordonouri O, Lange K. Kompendium pädiatrische Diabetologie. 2., vollständig überarbeitete Auflage ed. Berlin2016.
5. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med.* 2013;369(3):224-32.
6. Homepage Medtronic: Medtronic; 2017 [updated 17.05.2020 18.01.2021]. Available from: <https://www.medtronic.com/>.
7. Ramli R, Reddy M, Oliver N. Artificial Pancreas: Current Progress and Future Outlook in the Treatment of Type 1 Diabetes. *Drugs.* 2019;79(10):1089-101.
8. Raison-Peyron N, Mowitz M, Bonardel N, Aerts O, Bruze M. Allergic contact dermatitis caused by isobornyl acrylate in OmniPod, an innovative tubeless insulin pump. *Contact Dermatitis.* 2018;79(2):76-80.
9. Oppel E, Kamann S, Reichl FX, Hogg C. The Dexcom glucose monitoring system-An isobornyl acrylate-free alternative for diabetic patients. *Contact Dermatitis.* 2019;81(1):32-6.
10. Kamann S, Oppel E, Liu F, Reichl FX, Heinemann L, Hogg C. Evaluation of Isobornyl Acrylate Content in Medical Devices for Diabetes Treatment. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21(10):533-7.
11. Wagner R, Fritsche A. [Reclassification of diabetes mellitus based on pathophysiologic and genetic features]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2020;145(9):601-8.
12. Compliance DQ. Sicherheitshinweis Dexcom G6 Sensor-FASSD-20-003- Mitteilung des Herstellers. FAS-SD-20-003 [Internet]. 12/2020.
13. Berg AK, Olsen BS, Thyssen JP, Zachariae C, Simonsen AB, Pilgaard K, et al. High frequencies of dermatological complications in children using insulin pumps or sensors. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(4):733-40.
14. Kamann S, Heinemann L, Oppel E. Usage of Hydrocolloid-Based Plasters in Patients Who Have Developed Allergic Contact Dermatitis to Isobornyl Acrylate While Using Continuous Glucose Monitoring Systems. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14(3):582-5.
15. Kamann S, Oppel E. Hydrocolloid blister plaster decreases allergic contact dermatitis caused by Freestyle Libre and isobornyl acrylate. *Contact Dermatitis.* 2019;81(5):380-1.
16. Lynne L Levitsky MM, MD, MPH. Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents 2019 09.05.2020. Available from: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-presentation-and-diagnosis-of-type-1-diabetes-mellitus-in-children-and-adolescents?search=cgm&topicRef=5817&source=see_link.
17. Gomez-Lopera N, Pineda-Trujillo N, Diaz-Valencia PA. Correlating the global increase in type 1 diabetes incidence across age groups with national economic prosperity: A systematic review. *World J Diabetes.* 2019;10(12):560-80.
18. Danne T, Kordonouri O, Lange K. Diabetes bei Kindern und Jugendlichen : Grundlagen - Klinik - Therapie. 7th ed. 2015 ed. Berlin, Heidelberg2015.
19. Haak PDmT. Diabetische Notfälle: Ketoazidose und Koma2016 [15.01.21]. Available from: <https://www.doctors.today/atemwege/a/ketoazidose-und-koma-1757798>.
20. Lynne L Levitsky MM, MD, MPH. Complications and screening in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus 2019 [08.05.2020 08.05.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/complications-and-screening-in-children-and-adolescents-with-type-1-diabetes-mellitus?search=cgm&topicRef=5817&source=see_link.
21. Bakatselos SO. Hypoglycemia unawareness. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;93 Suppl 1:S92-6.

22. Gilsanz P, Karter AJ, Beeri MS, Quesenberry CP, Jr., Whitmer RA. The Bidirectional Association Between Depression and Severe Hypoglycemic and Hyperglycemic Events in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(3):446-52.
23. Picozzi A, DeLuca F. Depression and glycemic control in adolescent diabetics: evaluating possible association between depression and hemoglobin A1c. *Public Health*. 2019;170:32-7.
24. Wisting L, Bang L, Skrivarhaug T, Dahl-Jorgensen K, Ro O. Adolescents with Type 1 Diabetes--The Impact of Gender, Age, and Health-Related Functioning on Eating Disorder Psychopathology. *PLoS One*. 2015;10(11):e0141386.
25. Powers MA, Richter SA, Ackard DM, Cronemeyer C. Eating disorders in persons with type 1 diabetes: A focus group investigation of early eating disorder risk. *J Health Psychol*. 2016;21(12):2966-76.
26. Nathan DM. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9-16.
27. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet*. 2018;392(10146):477-86.
28. Leete P, Willcox A, Krogvold L, Dahl-Jørgensen K, Foulis AK, Richardson SJ, et al. Differential Insulinitic Profiles Determine the Extent of β -Cell Destruction and the Age at Onset of Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(5):1362-9.
29. Ou HT, Yang CY, Wang JD, Hwang JS, Wu JS. Life Expectancy and Lifetime Health Care Expenditures for Type 1 Diabetes: A Nationwide Longitudinal Cohort of Incident Cases Followed for 14 Years. *Value Health*. 2016;19(8):976-84.
30. Danne T, Kordonouri O, Biester T, Siegmund T, Krüger J, Bramlage P, et al. Time in Range: Ein neuer Parameter für komplementär zum HbA 1c. *Dtsch Arztebl International*. 2019;116(43):4-4.
31. Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, Beck RW, Bissen J, Buckingham B, et al. Recommendations for Standardizing Glucose Reporting and Analysis to Optimize Clinical Decision Making in Diabetes: The Ambulatory Glucose Profile. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(2):562-78.
32. Michael C Riddell P. Management of exercise for children and adolescents with type 1 diabetes mellitus 2020 [15.05.20 15.05.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/management-of-exercise-for-children-and-adolescents-with-type-1-diabetes-mellitus?search=cgm&topicRef=5817&source=see_link
33. Lynne L Levitsky MM, MD, MPH. Special situations in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus 2020. Available from: https://www.uptodate.com/contents/special-situations-in-children-and-adolescents-with-type-1-diabetes-mellitus?search=cgm&topicRef=5817&source=see_link.
34. Young MT, Lord JH, Patel NJ, Gruhn MA, Jaser SS. Good cop, bad cop: quality of parental involvement in type 1 diabetes management in youth. *Curr Diab Rep*. 2014;14(11):546.
35. Barnard K, Thomas S, Royle P, Noyes K, Waugh N. Fear of hypoglycaemia in parents of young children with type 1 diabetes: a systematic review. *BMC Pediatr*. 2010;10:50.
36. Haugstvedt A, Wentzel-Larsen T, Graue M, Søvik O, Rokne B. Fear of hypoglycaemia in mothers and fathers of children with Type 1 diabetes is associated with poor glycaemic control and parental emotional distress: a population-based study. *Diabet Med*. 2010;27(1):72-8.
37. Böhme P, Bertin E, Cosson E, Chevalier N. Fear of hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes: do patients and diabetologists feel the same way? *Diabetes Metab*. 2013;39(1):63-70.
38. Lackner KJ, Peetz D. Glukosebestimmung, elektrochemische. In: Gressner AM, Arndt T, editors. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 982-.
39. Bildmaterial Freestyle Libre 2. <https://www.freestylelibre.de/libre/>: Abbott Diabetes Care; 2019.
40. Report C. Dexcom G6 Auswertung. Daten anonyme Patientin Uniklinik Mainz; 2020.

41. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2006;29(12):2730-2.
42. Riveline JP, Schaepelynck P, Chaillous L, Renard E, Sola-Gazagnes A, Penfornis A, et al. Assessment of patient-led or physician-driven continuous glucose monitoring in patients with poorly controlled type 1 diabetes using basal-bolus insulin regimens: a 1-year multicenter study. *Diabetes Care*. 2012;35(5):965-71.
43. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(4):795-800.
44. al PDP-MHe. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter 2015 [08.01.2021]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-016l_S3_Diabetes_mellitus_Kinder_Jugendliche_2017-02-abgelaufen.pdf.
45. Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastrototaro J, et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther*. 2008;10(5):377-83.
46. Prof. Dr. med. Dirk Müller-Wieland PDTH, Dr. Stefan Götz, Prof. Dr. Andreas Fritsche, PD Dr. Martin Fuchtenbusch, Dr. Thorsten Siegmund, München. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes, 2. Auflage 2017–2019 [15.05.2019 15.05.2019]; 2.Auflage. Available from: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2018/S3-LL-Therapie-Typ-1-Diabetes-Auflage-2-Langfassung-09042018.pdf#page91.
47. Messer LH, Johnson R, Driscoll KA, Jones J. Best friend or spy: a qualitative meta-synthesis on the impact of continuous glucose monitoring on life with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2018;35(4):409-18.
48. Peyrot M, Rubin RR, Group SS. Treatment satisfaction in the Sensor-Augmented Pump Therapy for A1C Reduction 3 (STAR 3) trial. *Diabetic Medicine*. 2013;30(4):464-7.
49. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1653-62.
50. Mulinacci G, Alonso GT, Snell-Bergeon JK, Shah VN. Glycemic Outcomes with Early Initiation of Continuous Glucose Monitoring System in Recently Diagnosed Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(1):6-10.
51. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363(4):311-20.
52. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Jama*. 2013;310(12):1240-7.
53. Saunders A, Messer LH, Forlenza GP. MiniMed 670G hybrid closed loop artificial pancreas system for the treatment of type 1 diabetes mellitus: overview of its safety and efficacy. *Expert Rev Med Devices*. 2019;16(10):845-53.
54. Ein überaus facettenreicher Begriff-Was sich hinter sensorunterstützter Pumpentherapie verbirgt Juni 2020 [cited 2020 8.04.2021]:[12 p.]. Available from: https://www.medical-tribune.de/fileadmin/PDF/diatec_ausgaben/Diatec_2020_02.pdf.
55. Freestyle libre Software-Version 1.0-Benutzerhandbuch. Abbott; 2019.
56. Verwendung Ihres G62020 17.05.2020 17.05.2020]. Available from: <https://s3-us-west-2.amazonaws.com/dexcompdf/Downloads+and+Guides+Updates/LBL016316+Using+your+G6+OUS+DE+mgdL.pdf>.
57. Diabetes MD. Übersicht über die CGM- und FGM-Systeme. 2019. p. https://www.mediqidirekt.de/pub/media/productattachments/files/CGM_FGM_uebersicht.pdf.
58. Dexcom. 2020.
59. Jensen CD, Paulsen E, Andersen KE. Retrospective evaluation of the consequence of alleged patch test sensitization. *Contact Dermatitis*. 2006;55(1):30-5.

60. Kontaktekzem [Internet]. 2017 [cited 18.05.2020].
61. Kontaktdermatitis allergische [Internet]. Springer. 2020 [cited 17.05.2020]. Available from: <https://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/dermatologie/kontaktdermatitis-allergische-4789#authors>.
62. Weng AT, Zachariae C, Christensen KB, Svensson J, Berg AK. Five-Month Follow-up Shows No Improvement in Dermatological Complications in Children With Type 1 Diabetes Using Continuous Glucose Monitoring Systems and Insulin Pumps. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;1932296819882425.
63. Schwensen JF, Friis UF, Zachariae C, Johansen JD. Sensitization to cyanoacrylates caused by prolonged exposure to a glucose sensor set in a diabetic child. *Contact Dermatitis*. 2016;74(2):124-5.
64. Herman A, Baeck M, de Montjoye L, Bruze M, Giertz E, Goossens A, 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.
65. Herman A, Aerts O, Baeck M, Bruze M, De Block C, Goossens A, et al. Allergic contact dermatitis caused by isobornyl acrylate in Freestyle(R) Libre, a newly introduced glucose sensor. *Contact Dermatitis*. 2017;77(6):367-73.
66. 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.
67. Mowitz M, Herman A, Baeck M, Isaksson M, Antelmi A, Hamnerius N, et al. N,N-dimethylacrylamide-A new sensitizer in the FreeStyle Libre glucose sensor. *Contact Dermatitis*. 2019;81(1):27-31.
68. Peeters C, Herman A, Goossens A, Bruze M, Mowitz M, Baeck M. Allergic contact dermatitis caused by 2-ethyl cyanoacrylate contained in glucose sensor sets in two diabetic adults. *Contact Dermatitis*. 2017;77(6):426-9.
69. 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.
70. Lombardo F, Passanisi S, Caminiti L, Barbalace A, Marino A, Iannelli M, et al. High Prevalence of Skin Reactions Among Pediatric Patients with Type 1 Diabetes Using New Technologies: The Alarming Role of Colophonium. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(1):53-6.
71. Herman A, Darrigade AS, de Montjoye L, Baeck M. Contact dermatitis caused by glucose sensors in diabetic children. *Contact Dermatitis*. 2020;82(2):105-11.
72. Christoffers WA, Coenraads PJ, Schuttelaar ML. Two decades of occupational (meth)acrylate patch test results and focus on isobornyl acrylate. *Contact Dermatitis*. 2013;69(2):86-92.
73. Herman A, de Montjoye L, Marot L, Baeck M. Induction of leukoderma following allergic contact dermatitis to FreeStyle Libre. *Contact Dermatitis*. 2019;81(6):456-8.
74. Gupta A, Chow M. Pimecrolimus: A review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2003;17(5):493-503.
75. Ott H, Baron JM, Heise R, Skazik C, Merk HF. Tacrolimus modulates dendritic cell activation in the sensitization phase of allergic contact dermatitis. *Skin Pharmacol Physiol*. 2010;23(1):53-9.
76. Han JS, Won KH, Chang SE, Kim JE. Tacrolimus 0.1% ointment in the treatment of allergic contact dermatitis: a new approach. *International Journal of Dermatology*. 2014;53(10):e470-e1.
77. Belsito DV, Fowler JF, Jr., Marks JG, Jr., Pariser DM, Hanifin J, Duarte IA, et al. Pimecrolimus cream 1%: a potential new treatment for chronic hand dermatitis. *Cutis*. 2004;73(1):31-8.
78. Meingassner JG, Fahrngruber H, Bavandi A. Pimecrolimus inhibits the elicitation phase but does not suppress the sensitization phase in murine contact hypersensitivity, in contrast to tacrolimus and cyclosporine A. *J Invest Dermatol*. 2003;121(1):77-80.
79. Hanifin JM, Chan S. Biochemical and immunologic mechanisms in atopic dermatitis: new targets for emerging therapies. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(1):72-7.
80. Short Communications. *Contact Dermatitis*. 2000;42(6):349-70.

81. Bhardwaj SS, Jaimes JP, Liu A, Warshaw EM. A double-blind randomized placebo-controlled pilot study comparing topical immunomodulating agents and corticosteroids for treatment of experimentally induced nickel contact dermatitis. *Dermatitis*. 2007;18(1):26-31.
82. Bruckner AL, Weston WL. Allergic contact dermatitis in children: a practical approach to management. *Skin Therapy Lett*. 2002;7(8):3-5.
83. Leitlinien Wundmanagement [Internet]. Ressort Pflege/MTT. 2011 [cited 20.05.2020]. Available from: https://www.unispital-basel.ch/fileadmin/unispitalbaselch/Ressorts/Entw_Gesundheitsberufe/Abteilungen/Leitlinie_Wundmanagement/LLgesamttdokument.pdf.
84. Messer LH, Berget C, Beatson C, Polsky S, Forlenza GP. Preserving Skin Integrity with Chronic Device Use in Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(S2):S254-s64.
85. Medtronic Diabetes: Tape Tips and Site Management. [Internet]. [cited 21.07.2020]. Available from: <https://www.medtronicdiabetes.com/sites/default/files/library/download-library/workbooks/Tape%20Tips%20and%20Site%20Management.pdf>.
86. 3MTM Cavilon™-Langzeit-Hautschutz-Creme2014 [27.06.2020]. Available from: https://www.medikamente-per-klick.de/images/ecommerce/07/52/07521943_2015-10_de_o.pdf.
87. Englert K, Ruedy K, Coffey J, Caswell K, Steffen A, Levandoski L. Skin and adhesive issues with continuous glucose monitors: a sticky situation. *J Diabetes Sci Technol*. 2014;8(4):745-51.
88. (ADA) ADA. Standards of Medical Care in Diabetes - 2015. Section 11: Children and Adolescents: *Diabetes Care* 2015.
89. Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2018.
90. Bildmaterial: Fotodokumentation der Hautreaktionen erstellt im Rahmen der diabetologischen Sprechstunde durch Frau Dr. Kieninger; 09/2020.
91. Dexcom HoM. Persönliche Mail. 10.08.2020.
92. Heinemann L, Kamann S. Adhesives Used for Diabetes Medical Devices: A Neglected Risk With Serious Consequences? *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10(6):1211-5.
93. Allergische Reaktion oder Hautirritationen aufgetreten (...) Ich reagiere nun leider auch auf den G6 (...) beim Libre hat nichts geholfen(...)Gibt es eine Lösung? : Gruppe: Dexcom G4/G5/G6/G7 · 2020.
94. 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.
95. Kotzapanagiotou E, Tsotridou E, Volakli E, Dimitriadou M, Chochliourou E, Kalamitsou S, et al. Evaluation of continuous flash glucose monitoring in a pediatric ICU setting. *J Clin Monit Comput*. 2019.
96. Herman A, Darrigade A-S, de Montjoye L, Baeck M. Contact dermatitis caused by glucose sensors in diabetic children. *Contact Dermatitis*. 2020;82(2):105-11.
97. Oppel E, Kamann S, Reichl F-X, Högg C. The Dexcom glucose monitoring system—An isobornyl acrylate-free alternative for diabetic patients. *Contact Dermatitis*. 2019;81(1):32-6.
98. Chylla R, Schnopp C, Volz T. Basic skin care in atopic dermatitis - new and established treatment options. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(8):976-9.
99. Goossens A, Huygens S, Gilissen L. Irritant reactions to leave-on cosmetics and other products. 2020;82(4):227-8.
100. Chase HP, Gaston J, Messer L. Understanding insulin pumps & continuous glucose monitors: Children's Diabetes Foundation at Denver; 2007.
101. Ott H, Kopp MV, Lange L. *Kinderallergologie in Klinik und Praxis*. 1st ed. 2014 ed. Berlin, Heidelberg2014.
102. al. He. *Innere Medizin*Eigenverlag 2012.
103. Wahn U, Pariser D, Gottlieb A, Kaufmann R, Eichenfield L, Lagely R, editors. Low blood concentrations of SDZ ASM 981 in infants with extensive atopic dermatitis treated with cream 1%. At: American Academy of Dermatology Annual Meeting,(2001 Mar), Washington DC; 2001.
104. Gupta A, Chow M. Pimecrolimus: A review. 2003;17(5):493-503.

105. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, Caputo R, Papp K, Manjra A, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics*. 2002;110(1 Pt 1):e2.
106. Reich K, Kabashima K, Peris K, Silverberg JI, Eichenfield LF, Bieber T, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatology*. 2020;156(12):1333-43.
107. Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ 02/2020 zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis] AWMF-Registernummer: 013–027.
108. Aquino M, Mucci T. Systemic Contact Dermatitis and Allergy to Biomedical Devices. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2013;13(5):518-27.
109. Schalock PC, Menné T, Johansen JD, Taylor JS, Maibach HI, Lidén C, et al. Hypersensitivity reactions to metallic implants - diagnostic algorithm and suggested patch test series for clinical use. *Contact Dermatitis*. 2012;66(1):4-19.
110. Basko-Plluska JL, Thyssen JP, Schalock PC. Cutaneous and systemic hypersensitivity reactions to metallic implants. *Dermatitis*. 2011;22(2):65-79.
111. Thyssen JP, Jakobsen SS, Engkilde K, Johansen JD, Søballe K, Menné T. The association between metal allergy, total hip arthroplasty, and revision. *Acta Orthop*. 2009;80(6):646-52.

9 Anhang

9.1. Erhebungsbogen

Patienten Nr:

Erhebungsbogen zum Nebenwirkungsprofil der kontinuierlichen Glukosemessung bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes im Rahmen der internen Qualitätskontrolle

Datum der Erhebung:

Die letzten drei HbA1c Werte:

--	--	--

1. **Nutzt der Patient derzeit ein Gerät zur kontinuierlichen Glukosemessung?**

Ja Nein

2. **Alter des Kindes:** _____

Dauer des Diabetes: _____

3. **Geschlecht Ihres Kindes: Männlich** **Weiblich**

Divers **Benutztes System:**

	Nutzung (Bitte Zahl angeben, welches System als 1.,2.,3.genutzt wurde. Bei nur einem System, bitte nur eine 1 eintragen)	Hautreaktionen (Ankreuzen, falls eine Reaktion aufgetreten ist)	Dauer (<6Mo, <12 Mo oder >12Mo)
DexCom			
FreeStyle 1/ 2			
enlite Sensor			

5. **Sind unter dem CGM Hautreaktionen aufgetreten?**

Nein, dann weiter mit 12

Ja, dann weiter mit 5a

5a. Nach wie vielen Tagen des Tragens des Gerätes sind Hautreaktionen aufgetreten?

Bitte zutreffendes ankreuzen:

- 1 Tag
- 2-3 Tagen
- 3-7 Tagen
- >7 Tagen
- beim Entfernen des Sensors

6. Wahrscheinliche Ursache der Hautreaktion aus Sicht Eltern/Pat.

- Pflaster des Sensors
- Pflaster des Katheters
- anderes Pflaster, zum Befestigen des Sensors. Wenn ja, welches? _____

7. Ausmaß der Hautreaktion, ausgehend vom stärksten Erscheinungsbild:

	Gar nicht =1	Sehr leicht =2	Leicht =3	Mäßig =4	Stark =5	Sehr stark =6
Juckreiz						
Rötung						
Blasen						
Erosionen (=oberflächlicher Hautdefekt)						
Nässen						
Größe der um den Sensor verlaufenden Hautirritation im Abstand zum Sensor gemessen	Exakte Sensorgröße	Ca. 0,5mm	Ca. 1cm	Bis 2 cm	Bis 5 cm	>5 cm

8. Haben sich die Hautreaktionen im Verlauf der Tragedauer verstärkt? Nein Ja

9. Wie sehr litt ihr Kind unter dem Problem? (Bitte ankreuzen)

	1 = Gar nicht	2 = Leichte Beeinträchtigung störende Optik	3= Mittelschwere Beeinträchtigung Juckreiz	4= Starke Beeinträchtigung deutliches Jucken oder störende Optik, Tragen weiter mögl.	5= Behandlung musste abgebrochen werden
Dexcom					
Freestyle libre 1/ 2					
enlite					

10. Wie sind die Hautirritationen verschwunden?

- von alleine
- Systemwechsel
- Pflaster: _____
- Basispflege (Lotion, Creme, o.Ä.)
- Medikament (Cortisoncreme)
- Andere Therapie: _____
- Name des Produktes: _____

11. Wird die Therapie fortgeführt?

- Nein
- Ja, regelmäßig
- Ja, aber nur bei Bedarf

12. Sind weitere Nebenwirkungen aufgetreten?

Nein

Ja

Wenn ja, welche? _____

13. Wurde bei Patient ein Allergietest durchgeführt ?

Nein Ja

Wenn ja, welcher? _____

14. Gab es jemals weitere Hautreaktionen bei Kontakt mit anderen Stoffen (z.B. Sonnencreme, Duftstoffe, Nickel)?

Nein Ja ->

Wenn ja, welche? _____

15. Bekannte Pflasterunverträglichkeit:

Nein Ja

Welche (Produktname, sofern bekannt): _____

16. Weitere dermatologische Erkrankungen?

Nein Ja

Wenn ja, welche?:

Neurodermitis,

Psoriasis

andere Kontaktallergien Schuppenflechte oder neigt es generell zu Hautausschlägen?

Bemerkungen: _____

10 Danksagung

Ich möchte mich als Erstes bei Frau Dr. Kieninger bedanken, durch welche die Idee dieser Arbeit erst entstanden ist und ohne die eine Umsetzung nicht möglich gewesen wäre. Danke für Ihre Zeit, Ihre Ideen und Ihre Unterstützung. Ebenso bedanke ich mich bei Angela Horstmann. Als Diabetesberaterin der Uniklinik Mainz gab sie mir in vielen Belangen eine verlässliche Hilfestellung. Einen weiteren Dank möchte ich Herrn Prof. Dr. Knuf für die kurzfristige Übernahme der Betreuung und der damit einhergehenden Begutachtung meiner Arbeit danken.

Außerdem geht mein besonderer Dank an meine Familie, die mich seit jeher in der Umsetzung all meiner Pläne und Ziele unterstützt hat. An meinen Vater, der in mir immer mehr gesehen hat, als ich selbst und mir den immer wieder aufkommenden Zweifel versucht hat zu nehmen. Der seine vielen eigenen Verpflichtungen immer bereitwillig zurückgestellt hat, wenn ich ihn um Hilfe bat. Danke an meine Mutter, die mich von kleinauf gefördert und immer darin bestärkt hat, alles Begonnene zu Ende zu führen. Die immer ein offenes Ohr für all meine Sorgen und Zweifel hat.

Zuletzt danke ich meinem Bruder, der mir Ratschläge geben kann, wie kein Zweiter und mir in den Momenten der Frustration etwas von seiner inneren Gelassenheit gespendet hat.

Zuletzt bedanke ich mich vielmals bei allen Patienten und Patientinnen, die bereit waren, den Erhebungsbogen zu beantworten und damit die Grundlage dieses Projektes darstellen.

