

Feilmåling av glukose ved dialyse med ikodekstrin

Sammendrag

Bakgrunn. Ikodekstrin peritonealdialysevæske interfererer med noen typer glukosemåling. Vi ønsket å kartlegge hvorvidt ikodekstrin interfererte med plasma-glukose på nyere glukoseinstrumenter som er i vanlig bruk i Norge.

Materiale og metode. Serum- og plasma-glukose ble målt hos en pasient med type 2-diabetes som hadde startet peritoneal dialyse med ikodekstrin. Serum-glukosenivået ble bestemt ved laboratoriets referansemåte (heksokinase) og målt med åtte ulike pasientnære glukoseinstrumenter. I instrumentene som ble sammenliknet, ble måle metodene glukosedehydrogenase-pyrroloquinolinequinone (GDH-PQQ), glukosedehydrogenase-nikotinamadenin dinukleotid (GDH-NAD) eller glukoseoksidase (GOx) benyttet.

Resultater. Laboratoriets referansemåte for serum-glukose ble ikke påvirket av ikodekstrin. Biosensorer med GDH-NAD- eller GOx-prinsippet ga heller ikke interferens. I to av åtte undersøkte pasientnære glukoseinstrumenter ble GDH-PQQ brukt som måleprinsipp. Det var Ascensia Contour og Accu-Chek, som begge ga over 60 % høyere glukoseverdier enn referansemåten.

Fortolkning. GDH-PQQ-metoden måler ikke spesifikt glukose. Overestimering av glukoseverdien kan føre til overdosering av insulin og at hypoglykemi ikke blir oppdaget. Diabetikere som får ikodekstrin dialysevæske må ikke bruke pasientnære glukoseinstrumenter basert på GDH-PQQ-metoden. Sykehusavdelinger, helsepersonell og pasienter må informeres om dette.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Astrid-Mette Husøy
astrid.husoy@helse-bergen.no
Grete Rustan Knudsen
Laboratorium for klinisk biokjemi

Micaela Thierley
Einar Svarstad
Nyreseksjonen
Medisinsk avdeling
Haukeland Universitetssjukehus
5021 Bergen

Ikodekstrin er en polymer av maltose og fungerer som osmotisk agens i peritoneal dialysevæske. Midlet øker dermed ultrafiltrasjonen av vann og gir bedre væske- og saltkontroll, og det er ofte et godt behandlingsalternativ for dialysetrengende pasienter med hjertesvikt og diabetes. Andelen dialysepasienter med diabetes mellitus er økende i Norge (1). Her i landet brukes ikodekstrin av ca. 60 % av peritonealdialysepasientene (Markus Rumpsfeld, personlig meddelelse), i resten av Europa er det nesten en tredel som anvender det (2).

Ikodekstrin akkumuleres i blodet og kan gi falskt høy glukoseverdi hvis man benytter måle metoder som ikke er glukosespesifikke. I løpet av et 12-timers dialyseskift blir omtrent 40 % av ikodekstrinet i dialysevæsken absorbert, og det metaboliseres deretter til maltose, maltotriose og maltotetraose. Glukoseinstrumenter som er basert på glukosedehydrogenase-pyrroloquinolinequinone (GDH-PQQ)-metoden, er ikke spesifikke og bør ikke benyttes av pasienter som bruker ikodekstrin (3, 4). Det er i flere artikler vist alvorlige avvik mellom glukoseverdier målt på laboratorieinstrumenter og verdier målt på pasientnære glukoseinstrumenter (5–9). Problemstillingen er aktuell fordi det stadig kommer nye glukoseinstrumenter også på det norske på markedet, og mange peritonealdialysepasienter innlegges ved ulike helseinstitusjoner hvor kunnskapene vedrørende interferens ved blodsukkermålinger vil variere.

Hensikten med denne artikkelen er å evaluere hvilke glukoseinstrumenter som er vel egnet for pasienter med diabetes som bruker ikodekstrin ved peritoneal dialyse.

Materiale og metode

Vi målte glukosenivået hos en pasient som startet med peritoneal dialyse ved nyreseksjonens dagenhet ved Haukeland Universitetssjukehus. Pasienten, en 73 år gammel mann med insulinbehandlet type 2-diabetes

mellitus og kronisk nyresvikt, var behandlet med peritoneal dialyse i tre uker. Dialysedosen var til sammen 12,2 l peritonealdialysevæske/døgn, herav 11,0 l gitt om natten med automatisk «cycler» og 1,2 l ikodekstrin instillert i bukhulen om morgenen. Serum-kreatininverdi var 715 µmol/l. Før dialysen ble påbegynt var serum-glukosenivået 5,5 mmol/l og HbA_{1c} 5,7 %. Etter muntlig samtykke fra pasienten ble det utført glukosemålinger på de forskjellige instrumentene.

Ti ulike måleinstrumenter for glukose ble evaluert, åtte av disse var pasientnære glukoseinstrumenter. Laboratoriets referanseinstrument Modular (Roche Diagnostics) bruker en glukosespesifikk metode (heksokinase) som måleprinsipp. Blodgassinstrumentet ABL 725 (Radiometer) bruker glukoseoksidase (GOx) som måleprinsipp. De pasientnære glukoseinstrumentene som ble testet var basert på glukoseoksidase (GOx) og tre ulike glukosedehydrogenase (GDH)-metoder. Vårt laboratoriums metodevalidering har vist god overensstemmelse mellom glukoseverdier målt på Modular og verdier målt på ABL 725. Det ble utført daglig kvalitetskontroll av alle instrumentene som ble brukt i studien. Presisjonen var svært god for Modular og ABL 725 (variasjonskoeffisient 1–3 %) og akseptabel for pasientnære glukoseinstrumenter (variasjonskoeffisient 3–7 %). Tabell 1 gir en oversikt over måleinstrumentene og metodene som ble evaluert.

Prøvetaking

Undersøkellesperioden strakte seg over 21 dager, og i alt ble 163 blodprøver analysert.

Hovedbudskap

- Ikke alle pasientnære glukoseinstrumenter er spesifikke for glukose
- Glukoseinstrumenter basert på GDH-PQQ-metoden må ikke brukes til å måle blodsukternivå hos pasienter som bruker ikodekstrin
- GDH-PQQ-baserte glukoseinstrumenter vil kunne medføre at hypoglykemi tilstander ikke diagnostiseres ved ikodekstrinbehandling
- Produktinformasjon og bruksanvisning for pasientnære glukoseinstrumenter må gi adekvat og tydelig informasjon om denne feilkilden

Alle målingene ble utført i venøst blod, med unntak av målingene på SoftSense, som ble utført i kapillært blod. Venøs prøvetaking fra albuevene ble utført for å kunne måle serum-glukosenivå med laboratoriets rutinemetode. Blodprøven koagulerte i 30 minutter før sentrifugering og analysering. Prøven som skulle analyseres på blodgassinstrumentet ABL 725, ble tatt på heparinrør og analysert innen 30 minutter. Deretter ble alle glukosemålinger gjort i blodråpen fra venøst blod fra pasientens arm.

Resultater

Den første målingen ble gjort etter at pasienten hadde brukt kodekstrin intraperitonealt en dag. Glukoseverdiene er oppsummert i tabell 2, avvikene i de enkelte glukosemålingene er illustrert i figur 1a-d. I undersøkelsesperioden var serum-glukosenivået i gjennomsnitt 8,0 mmol/l (variasjon 6,0–11,3 mmol/l) målt på referanseinstrumentet Modular (Roche Diagnostics). Plasma-glukosenivået målt på blodgassinstrumentet ABL 725 (Radiometer) var i gjennomsnitt 8,6 mmol/l (variasjonsbredde 5,8–11,3 mmol/l) og viste godt samsvar med referansemetoden (fig 1d). De to pasientnære glukoseinstrumentene Ascensia Contour (Bayer HealthCare) og Accu-Chek Sensor (Roche Diagnostics), som begge benytter glukosedehydrogenase-pyrroloquinolinequinone (GDH-PQQ) som måleprinsipp, viste betydelig høyere gjennomsnittlige glukoseverdier (henholdsvis 12,9 mmol/l og 13,4 mmol/l). Målingene lå i gjennomsnitt 4,9 mmol/l og 5,4 mmol/l (61 % og 68 %) høyere enn referanseinstrumentet (fig 1a).

Figur 2 viser sammenhengen mellom glukose målt ved heksokinasemetoden (Modular, Roche) og på Ascensia Contour (Bayer HealthCare) og Accu-Chek Sensor (Roche Diagnostics). På begge apparatene ble glukoseverdiene overestimert – både ved normale og høye verdier. SoftSense (Abbott/MediSence) viste noe varierende verdier (fig 1b), i gjennomsnitt 18 % høyere enn referanseinstrumentet. Precision Xtra Plus (Abbott/MediSence) viste godt samsvar med referansemetoden. Resultatene fra HemoCue 201 og HemoCue Monitor viste at instrumentene målte verdier som lå 0,3 mmol/l og 0,9 mmol/l (4–11 %) høyere enn referanseinstrumentets (tab 2, fig 1c). Ascensia Elite (Bayer HealthCare) og One Touch (LifeScan) viste også godt samsvar mellom glukoseverdier målt på pasientnære glukoseinstrumenter og verdier fra referanseinstrumentet (tab 2, fig 1d).

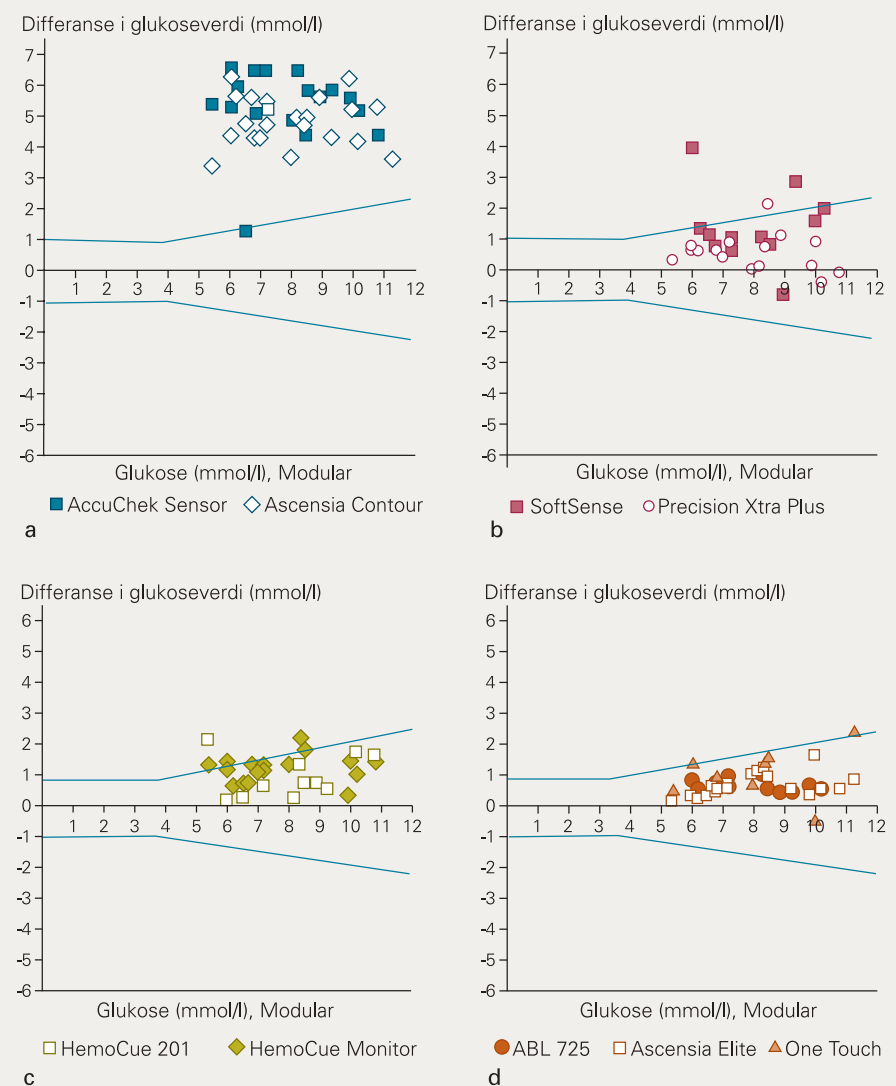
Diskusjon

Optimal glukosemåling er viktig for å kunne gi nøyaktig diabetesbehandling. Vår studie av aktuelle pasientnære glukoseapparater bekrefter tidligere observasjoner om at kodekstrin overestimerer glukose målt ved GDH-PQQ-metoden. Enzymet glukosedehydrogenase-pyrroloquinolinequinone (GDH-PQQ),

Tabell 1 Karakteristikk av pasientnære glukoseinstrumenter og prøvemateriale som ble undersøkt. GOx (glukoseoksidase), GDH-PQQ (glukosedehydrogenase-pyrroloquinolinequinone), GDH-NAD (glukosedehydrogenase-nikotinamidadenindinukleotid), mutarose/GDH-NAD (mutarose/glukosedehydrogenase-nikotinamidadenindinukleotid)

Instrument	Produsent	Enzym	Prøvemateriale
Modular	Roche Diagnostics	Glukoseheksokinase	Venøst, serum
ABL 725	Radiometer	GOx	Venøst, plasma
Ascensia Contour	Bayer HealthCare	GDH-PQQ	Venøst, plasma
Ascensia Elite	Bayer HealthCare	GOx	Venøst, plasma
Precision Xtra Plus	Abbott/MediSence	GDH-NAD	Venøst, plasma
SoftSense	Abbott/MediSence	GDH-NAD	Kapillært blod, plasma
Accu-Chek Sensor	Roche Diagnostics	GDH-PQQ	Venøst, plasma
HemoCue 201	HemoCue	Mutarose/GDH-NAD	Venøst, plasma
HemoCue Monitor	HemoCue	Mutarose/GDH-NAD	Venøst, plasma
One Touch	LifeScan	GOx	Venøst, plasma
	Johnsen & Johnsen		

Figur 1



Differanseplottet viser avviket i glukoseverdi mellom pasientnære glukoseinstrumenter og laboratoriets referanseinstrument (glukoseheksokinasemetoden) på Modular (Roche). De blå strekene illustrerer tillatt avvik ($\pm 20\%$). a) pasientnært instrument med GDH-PQQ-metode, b) pasientnært instrument med GDH-NAD-metode, c) pasientnært instrument med mutarose/GDH-NAD-metode, d) pasientnært instrument med glukoseoksidasemetode (GOx)

Tabell 2 Glukoseverdier i mmol/l målt i serum¹, heparinplasma² og på ulike pasientnære glukoseinstrumenter i venøst blod

	Antall målinger	Gjennomsnitt (mmol/l)	Minimumsverdi (mmol/l)	Maksimumsverdi (mmol/l)
Modular ¹	21	8,0	6,0	11,3
ABL 725 ²	14	8,6	5,8	11,3
Ascensia Contour	21	12,9	8,8	16,1
Ascensia Elite	20	8,6	5,5	11,6
Precision Xtra Plus	16	8,5	5,7	10,7
SoftSense ³	13	8,8	6,3	11,8
Accu-Chek Sensor	18	13,4	9,5	16,5
HemoCue 201	14	8,3	6,3	12,1
HemoCueMonitor	17	8,9	6,8	12,2
One Touch	9	9,3	7,4	13,7

¹ Serum² Heparinplasma³ Kapillært blod

som benyttes i enkelte glukoseinstrumenter, er ikke spesifikt for glukose. I denne undersøkelsen viste Ascensia Contour og Accu-Chek Sensor over 60 % for høy glukoseverdi ved ikodekstrinbehandling. I praksis vil det bety at glukosenivået overestimeres med 5 mmol/l. Dette øker risikoen for at man ikke oppdager hypoglykemi.

Basert på målingene i figur 1a og figur 2 kunne man forvente større og klinisk enda alvorligere målefeil dersom pasienten hadde hatt alvorlig hypoglykemi. Større avvik har også vært rapportert, spesielt i lavere måleområder. Overestimering av glukosenivået har i slike tilfeller ført til alvorlig feilbehandling av ikke-diagnostisert hypoglykemi (5–8). Både i Ascensia Contour og Accu-Chek Sensor anvendes GDH-PQQ-metoden, og disse bør derfor ikke brukes hos pasienter hvor ikodekstrin benyttes til peritoneal dialyse (3, 4).

Kvalitetskravene til små pasientnære glukoseapparater er at 95 % av glukoseresultatene skal være innenfor $\pm 0,83$ mmol/l i forhold til sammenliknbar metode når glukosekonsentrasjonen er under 4,2 mmol/l. Dersom glukosekonsentrasjon er over 4,2 mmol/l, kan total tillatt feil være ± 20 % (10). Glukoseinstrumenter med glukoseoksidase- eller glukosedehydrogenasemetoden (GDH-NAD) tilfredsstiller disse kravene (fig 1b-d), i motsetning til GDH-PQQ-metodene (fig 1a). Generelt viste alle glukosemålingene fra pasientnære glukoseinstrumenter høyere glukoseverdier enn heksokinasemetoden. Glykolysen vil redusere glukoseverdien med 5–7 % i løpet av en time (11). Generelt er det derfor viktig å kjenne til at en slik forsinkelse ved serumanalyse i venøst blod vil bidra til at forskjellen mellom pasientnære analyser og laboratoriets serumanalyse overestimeres.

Når ikodekstrin dialysevæske forskrives til pasienter med diabetes, er det avgjørende at glukosenivået måles med glukosespesifikke metoder. Produktinformasjon om interferens med enkelte glukosemålingsmetoder bør etter vår mening fremkomme tydeligere, særlig fordi det stadig er nye måleapparater på markedet. Her har leverandørene av ikodekstrin dialysevæske og de som leverer glukosemålingsinstrumenter et særlig ansvar. Kontroll av blodsukkernivå er ofte overlatt til pasientene selv eller til helsepersonell som ikke har spesialkunnskap om peritoneal dialyse og som ikke alltid kjenner til denne feilkilden. Det er fortjenstfullt at en av leverandørene i Norge (Accu-Chek Sensor, Roche) allerede har endret produktinformasjonen i pakningsvedlegget til strimlene og advarer mot å bruke Accu-Chek Sensor teststrimler til pasienter som behandles med ikodekstrin. For øvrig er imidlertid slik informasjon fraværende i de bruksanvisninger og produktbeskrivelser som foreligger. Ved Haukeland Universitetssjuehus har vi valgt å skrive informasjon på alle våre pasientnære instrumenter.

Konklusjon

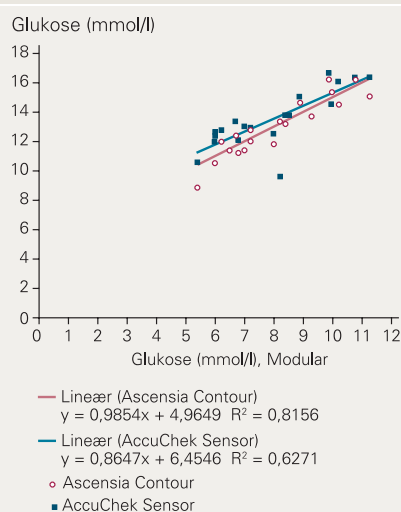
Våre resultater viser at glukose målt med GDH-PQQ-metoden (Ascensia Contour og Accu-Chek) overestimerer glukosenivået med omtrent 5 mmol/l hos pasienter som behandles med ikodekstrin peritonealdialysevæske. Dette kan føre til overdosering av insulin og til at hypoglykemi ikke oppdages. Informasjon om hvilke glukoseinstrumenter som kan benyttes av pasienter som bruker ikodekstrin, må være lett tilgjengelig både for helsepersonell og pasienter.

Manuskriptet ble godkjent 6.7. 2006. Medisinsk redaktør Jens Bjørheim.

Oppgitte interessekonflikter: Grethe Rustan Knudsen har fått reisetilskudd til brukermøter fra Hemocue, Bayer, Abbot og Roche. Øvrige forfattere har ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Norsk nefrologiregister 2005. www.nephro.no/registry/AARSM2004.pdf (16.5.2006).
2. Johnson DW, Agar J, Collins J et al. Recommendations for the use of icodextrin in peritoneal dialysis patients. *Nephrology* 2003; 8: 1–7.
3. Important safety information on interference with blood glucose measurement following use of parenteral maltose/parenteral galactose/oral xylose-containing products. www.fda.gov/cber/safety/maltose110405.htm (8.2.2006).
4. Baxter. www.baxter.com/products/renal/peritoneal_dialysis/sub/solutions.html (12.12.2005).
5. Wens R, Taminne M, Devriendt J et al. A previously undescribed side effect of icodextrin: overestimation of glycemia by glucose analyzer. *Perit Dial Int* 1998; 18: 603–9.
6. Mehmet S, Quan G, Thomas S et al. Important causes of hypoglycaemia in patients with diabetes on peritoneal dialysis. *Diabet Med* 2001; 18: 679–82.
7. Oyibo SO, Pritchard GM, McLay L et al. Blood glucose overestimation in diabetic patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis for end-stage renal disease. *Diabet Med* 2002; 19: 693–6.
8. Riley SG, Chess J, Donovan KL et al. Spurious hyperglycaemia and icodextrin in peritoneal dialysis fluid. *BMJ* 2003; 327: 608–9.
9. Apperloo JJ, Vader HL. A quantitative appraisal of interference by icodextrin metabolites in point-of-care glucose analyses. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 314–8.
10. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Ancillary (bedside) bloodglucose testing acute and chronic care facilities; approved guidelines. Wayne, PA: NCCLS, 1994: C30A.
11. Burtis CA, Ashwood ER, red. Tietz textbook of clinical chemistry. Philadelphia: Saunders, 2006: 868–9.

Figur 2

Korrelasjon mellom glukose målt på Modular og Ascensia Contour og Accu-Chek Sensor. Spredningsdiagram med trendlinje