

## Interferentie door icodextrine bij POC-glucosemetingen

**Citation for published version (APA):**

Apperloo, J. J., Breurken, M., Damen, M. M. J., Dekkers, L. M., Smulders, N. H. M., Vlimmeren, van, M. A. A., & Vader, H. L. (2005). Interferentie door icodextrine bij POC-glucosemetingen. *Medisch Journaal van het Maxima Medisch Centrum*, 33(3), 118-123.

**Document status and date:**

Gepubliceerd: 01/01/2005

**Document Version:**

Uitgevers PDF, ook bekend als Version of Record

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.tue.nl/taverne](http://www.tue.nl/taverne)

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[openaccess@tue.nl](mailto:openaccess@tue.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# Interferentie door Icodextrine bij POC-glucosemetingen

dr. J.J. Apperloo, klinisch chemicus i.o., M. Breurken, M.M.J. Damen, L.M. Dekkers, N.H.M. Smulders en M.A.A. van Vlimmeren, studenten Biomedische Technologie\* en prof. dr. ir. H.L. Vader, klinisch chemicus

## Samenvatting

Een belangrijk deel van de dialysepatiënten verkiest peritoneaaldialyse boven hemodialyse. Bij een deel van de peritoneaaldialysepatiënten wordt icodextrine, een glucosepolymeer, als osmotisch agens aan de dialysevloeistof toegevoegd, omdat dit langer dan glucose een osmotische gradiënt over het peritoneum kan handhaven en derhalve een langere dialyse duur mogelijk maakt. Het blijkt echter dat een deel van het icodextrine via het lymfestelsel in de bloedbaan terecht komt, waar het wordt gehydrolyseerd tot onder andere maltose en maltotriose. Deze glucose-oligomeren hopen zich op in het bloed en blijken in een aantal POC (point-of-care) glucosemeters aanleiding te geven tot significante overschattingen van de glucosewaarde met mogelijk dramatische gevolgen. Dit effect is voor een serie POC-glucosemeters bestudeerd, zowel door het bloed van peritoneaaldialysepatiënten te analyseren, als door *in-vitro* te kijken naar de kwantitatieve effecten van (commercieel) maltose en maltotriose: voornamelijk de POC-meters die gebruik maken van bacterieel geproduceerd glucosedehydrogenase lijken glucosespecificiteit te ontberen.

## Inleiding

De incidentie van Diabetes Mellitus, vooral type 2, is de afgelopen decennia aanzienlijk toegenomen en deze trend lijkt zich nog steeds voort te zetten, hetgeen grotendeels samen lijkt te hangen met de -zorgwekkende- huidige westerse levensstijl<sup>1</sup>. Een veel voorkomende complicatie van Diabetes Mellitus is nierfalen, wat in een laat stadium onontkoombaar leidt tot nierdialyse. Een belangrijk deel van de patiënten met 'end stage renal disease' (ESRD) verkiest peritoneaaldialyse boven hemodialyse. Bij peritoneaaldialyse fungeert het buikvlies (peritoneum) als een filter, waarlangs overtollig water en afvalstoffen uit de circulatie worden verwijderd. Deze worden 'aangetrokken' door een 'schoon' dialysaat, dat in de buikholte wordt aangebracht en na de dialyseprocedure weer wordt verwijderd. Normaal gesproken bevat de peritoneaaldialysevloeistof glucose als osmotisch agens, wat het passeren van watermoleculen over het peritoneum mogelijk maakt. Het blijkt echter dat bij sommige patiënten, vooral bij degenen die al gedurende een langere periode peritoneaaldialyse ondergaan, het osmotisch effect van glucose snel verloren gaat door structurele veranderingen in het peritoneum, die de ongewenste passage van glucose verge-

makkelijker<sup>2,3</sup>. Dit probleem kan worden ondervangen door gebruik te maken van een glucosepolymeer, icodextrine. Deze stof passeert, in tegenstelling tot 'monomeer' glucose, het buikvlies niet of nauwelijks, waardoor een osmotische gradiënt langer gehandhaafd kan blijven en de ultrafiltratieduur verlengd kan worden. Het blijkt echter dat via een andere route, namelijk het lymfestelsel, toch een significant deel (~20 - 35 %) van het icodextrine in de bloedbaan terecht komt<sup>3</sup>. Daar wordt het gehydrolyseerd tot oligosachariden zoals maltose, maltotriose en maltotetraose<sup>4</sup>. Omdat er in de circulatie niet voldoende van het enzym maltase aanwezig is om deze metabolieten verder af te breken, hopen ze zich op. In de literatuur wordt een aantal casussen beschreven (waarvan één hieronder wordt gepresenteerd), waaruit blijkt dat de aanwezigheid van icodextrine metabolieten (glucoseoligomeren) in sommige POC glucosemeters aanleiding kan geven tot foutief verhoogde glucose-uitslagen<sup>2,3,5,6</sup>.

## Casus<sup>2</sup>

Een 76-jarige man, type 2 diabetes, presenteerde zich op de spoedeisende hulp met een geschiedenis van vier dagen algehele malaise en ademnood. Op de dag van presentatie ontwikkelde hij een hoest, waarbij hij wit sputum produceerde. Zijn glycemische controle (met behulp van insuline) was de laatste paar dagen moeizaam verlopen. Hij vermeldde al vier jaar peritoneaaldialyse te ondergaan, waarvan het laatste jaar met behulp van icodextrine. Zijn temperatuur bij presentatie was 37,2 °C, pols 85 slagen/minuut, bloeddruk 160/80 mmHg en O<sub>2</sub>-saturatie 94%. De druk in de vena jugularis was verhoogd en aan de basis van beide longen was een knappend geruis te horen. Zijn glucosewaarde, bepaald met een POC-glucosemeter, was 17 mmol/l. Als diagnose werd een thoracale infectie gesteld en de patiënt werd overgedragen aan een ander ziekenhuis. Tijdens het transport verminderte zijn bewustzijn, begon hij te zweten en werd zijn spraak onduidelijk. Bij aankomst kreeg hij een ernstige convulsie. Een POC-glucosebepaling liet een waarde van 15,4 mmol/l zien. Hij kreeg diazepam toegediend en de aanval verminderde. De patiënt kreeg antibiotica toegediend en insuline volgens een glijdende schaal. Kort daarna bleek de in het laboratorium bepaalde veneuze glucosewaarde in hetzelfde monster slechts 1,2 mmol/l te zijn! De patiënt herstelde gelukkig goed na intraveneuze glucosetoediening, waarbij op een gegeven moment de laboratorium-glucosewaarde 5,5 mmol/l was, terwijl drie verschillende

\* Technische Universiteit Eindhoven

POC-apparaatjes uitslagen lieten zien van 14 mmol/l, 15,6 mmol/l, en 16,8 mmol/l, respectievelijk.

De sterk positieve interferentie op de glucosemeting in deze POC-apparaatjes vindt zijn oorsprong in de aanwezigheid van metaboliëten van icodextrine in het bloed van deze peritoneaaldialysepatiënt, en duidt op onvoldoende glucosespecificiteit. Het moge duidelijk zijn, dat het baseren van de therapie op de uitslagen van dergelijke glucosemeters zeer dramatisch gevolgen kan hebben!

### Doel van dit project

Uit de literatuur blijkt dat dit fenomeen niet onbekend is<sup>2,3,5,6</sup>, maar er bestaat geen duidelijkheid over het feit welke glucosemeters gevoelig zijn voor interferentie en in welke mate. Een doel van dit project is geweest om vast te stellen of peritoneaaldialysepatiënten van Máxima Medisch Centrum (MMC) mogelijk ook hinder zouden kunnen ondervinden van deze kwalijke effecten. Zowel de door MMC-patiënten veel gebruikte POC-glucosemeters als de laboratoriummethoden zijn 'onder de loep genomen'. Omdat er diverse (enzymatische) bepalingsmethoden gebruikt worden in de verschillende glucosemeters, hoopten we een verband aan te kunnen tonen tussen de gebruikte methode en het al dan niet optreden van interferentie door icodextrinemetaboliëten. De beoogde intentie hierbij was uiteraard om, in samenwerking met de diabetes- en dialyseverpleegkundigen, diabetische peritoneaaldialysepatiënten goed te kunnen adviseren bij de aanschaf van POC-glucosemeters, die in groten getale op de markt te verkrijgen zijn.

In de literatuur ontbreekt eenduidigheid over de kwantitatieve mate van interferentie: de hierboven weergegeven casus<sup>2</sup> laat foutieve verhogingen van wel 15 mmol/l zien, terwijl daarentegen elders gepresenteerde *in-vitro* experimenten gebaseerd op 'maximaal haalbare *in-vivo* concentraties' van de icodextrinemetaboliëten aanzienlijk minder sterke effecten suggereren<sup>7,8</sup>. Derhalve hebben wij ook de effecten van de metaboliëten maltose en maltotriose afzonderlijk op de verschillende glucosemeters *kwantitatief* in kaart proberen te brengen.

### Experimenten

De gebruikte POC-glucosemeters en laboratoriummethoden zijn weergegeven in tabel 1.

Allereerst is een '*in-vivo*' experiment uitgevoerd. Hierbij werd het glucosegehalte van gemengd natriumfluoride (NaF) bloed van tien peritoneaaldialysepatiënten op een aantal POC-meters (weergegeven met een asterisk (\*) in tabel 1) én met behulp van de laboratoriummethode (L) bepaald, waarbij alle bepalingen in duplo werden uitgevoerd. Van deze tien patiënten werden er vijf zónder en vijf mét icodextrine gedialyseerd ('NI-patiënten' (niet-icodextrine gebruikend) versus 'I-patiënten' (icodextrine-gebruikend)). Ten behoeve van een betere onderlinge vergelijkbaarheid van de uitslagen, werd per POC-meter met behulp van de resultaten van de NI-patiënten een *genormaliseerde relatieve* uitslag ten opzichte van de laboratoriummethode (L) bepaald. Om vervolgens het al dan niet optreden van interferentie te kunnen vaststellen, diende rekening gehouden te worden met de reproduceerbaarheid van iedere POC-meter. Met behulp van de resultaten van de NI-patiënten werd hiertoe een  $\pm 2SD$  gebied vastgesteld, waarbinnen interferentie uitgesloten, en waarbuiten interferentie aannemelijk werd geacht.

Een aantal meters bleek in het bloed van de I-patiënten een significante overschatting van de glucoseconcentratie te geven door de vermoedelijke interferentie van de icodextrinemetaboliëten, waarbij uiteraard geen uitspraak kon worden gedaan over de aard en hoeveelheid van de oligosachariden die dit effect bewerkstelligen.

In een tweede experiment werd dit effect vervolgens *kwantitatief* geanalyseerd. Vanuit de diabetesverpleegkundigen bleek er interesse te zijn om in dit experiment naast de initieel geteste meters ook een aantal meters mee te nemen die recent op de markt zijn gebracht dan wel 'populair' zijn onder diabetici (tabel 1). Er werden 'pools' gemaakt van gemengd heparine bloed. Aan 800  $\mu$ l poolbloed werden kleine hoeveelheden (10, 20, 40 en 60  $\mu$ l) van een 'stockoplossing' (i.e., 0,10 g/ml maltose en maltotriose in fysiologische zoutoplossing) toegevoegd. De gebruikte maltose en

**Tabel 1. Karakteristieken van de geteste POC-glucosemeters (GDO = glucose-dye-oxydoreductase; GDH = glucose dehydrogenase; GOD = glucose oxidase; HK = hexokinase; FMD = fotometrische detectie; ECD = electrochemische detectie). NB. In veel gevallen worden meerdere enzymen gebruikt in het gehele proces; het hier genoemde enzym is datgene dat *direct* met glucose reageert. De met een asterisk (\*) gemarkeerde meters zijn tevens in het *in-vivo* experiment gebruikt.**

Apparaat	Code	Firma	Enzym	Detectie	Bijzonderheden
Accucheck Compact *	A	Roche	GDO	FMD	'labmeter' MMC-E
Accucheck Sensor Comfort (nieuw model)	B	Roche	GDH	ECD	
Accucheck Sensor Comfort (oud model) *	C	Roche	GDH	ECD	
Ascensia Contour	D	Bayer	GDH	ECD	
Ascensia Breeze	E	Bayer	GOD	ECD	
Freestyle	F	Disetronic	GDH	ECD...	
Glucocard Memory 2 *	G	Menarini	GOD	ECD	'huismeter' MMC-V
Glucotouch *	H	Lifescan	GOD	FMD	
One touch ultra *	I	Lifescan	GOD	ECD	
Precision Xtra *	J	Abbott	GDH	ECD	
Modular	K	Roche	HK	FMD	Labmethode MMC-E&V (veneus plasma)
Vitros *	L	Ortho	GOD	FMD	Labmethode MMC-V (veneus plasma)

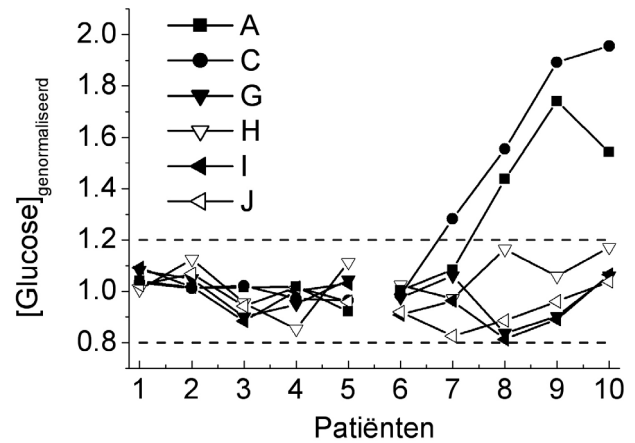
maltotriose waren afkomstig van de firma Merck. Van iedere aldus verkregen eindoplossing werd de glucoseconcentratie op alle apparaten minimaal in duplo bepaald en vergeleken met de glucoseconcentratie van poolbloed waaraan equivalente hoeveelheden fysiologische zoutoplossing waren toegevoegd. Het verschil hiertussen werd geïnterpreteerd als het glucoseverhogend effect dat toe te schrijven is aan het toegevoegde malto(trio)se.

## Resultaten

### Kwalitatief in-vivo experiment:

In dit experiment is gekeken naar de glucosewaarden van vijf icodextrine gebruikende patiënten ('I-patiënten') verkregen op de diverse glucometers (tabel 1) en met behulp van labmethode (L). De laboratoriummethode is onderhevig aan dagelijkse kwaliteitscontroles om de juistheid en reproduceerbaarheid te waarborgen en kan derhalve in dit experiment als 'gouden standaard' beschouwd worden. Daarnaast zijn, dienend als 'referentie', glucosewaarden bepaald in het bloed van vijf niet-icodextrine gebruikende patiënten ('NI-patiënten'), waarin interferentie door icodextrinemetabolieten per definitie is uitgesloten. De absolute uitslagen voor iedere patiënt op alle meters zijn weergegeven in tabel 2. Het geobserveerde verschil in glucosewaarden (NI-patiënten) tussen de verschillende glucometers hangt samen met uiteenlopende calibratieprocedures, met het feit of de meters volbloed- dan wel plasma-gecalibreerd zijn, en met de reproduceerbaarheid van de meters.

Ten behoeve van een betere onderlinge vergelijkbaarheid van de uitslagen, is per POC-meter een *genormaliseerde relatieve* uitslag ten opzichte van de labo-



**Figuur 1.** Geplote genormaliseerde glucoseresultaten van het *in-vivo* experiment. Patiënten 1 t/m 5 gebruiken géén icodextrine, 6 t/m 10 wél. Voor iedere POC-meter geldt, dat waarden die buiten het  $\pm 2 \cdot \text{SD}$  interval vallen, beschouwd kunnen worden als significant foutief verhoogd, m.a.w., hier is sprake van interferentie door icodextrine metabolieten. Dit is duidelijk zichtbaar voor meters A en C. Het  $\pm 2 \cdot \text{SD}$  interval is hier arbitrair weergegeven voor meter H.

ratoriummethode bepaald (tabel 2). Hiertoe is de relatieve uitslag gedeeld door een 'normalisatiewaarde' (NW): dit is de *gemiddelde* relatieve uitslag van de NI-patiënten ten opzichte van de laboratoriummethode (L).

Tevens is voor de interpretatie van het al dan niet optreden van interferentie rekening gehouden met de reproduceerbaarheid van iedere POC-meter: hiertoe is, wederom betreffende de NI-patiënten, de standaard-

**Tabel 2.** Glucose-uitslagen in gemengd NaF-bloed van tien peritoneaaldialysepatiënten. Patiënten 1 t/m 5 gebruiken géén icodextrine, patiënten 6 t/m 10 wél. Per POC-meter is eerst de ongecorrigeerde glucose-uitslag (duplo-gemiddelde) weergegeven, en daarachter tussen haakjes de *genormaliseerde relatieve* uitslag ten opzichte van de laboratoriummethode; ten behoeve van een betere onderlinge vergelijkbaarheid, is hierbij de relatieve uitslag gedeeld door een 'normalisatiewaarde' (NW): dit is de *gemiddelde* relatieve uitslag van patiënten 1 t/m 5 ten opzichte van de laboratoriummethode (L).

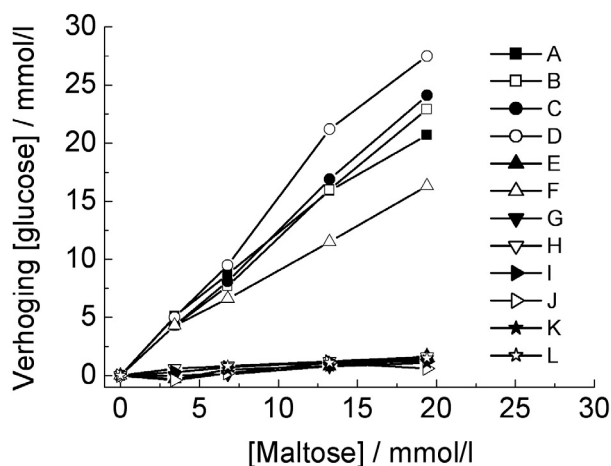
Tevens dient voor de interpretatie van het al dan niet optreden van interferentie rekening gehouden te worden met de *reproduceerbaarheid* van iedere POC-meter: hiertoe is, wederom betreffende patiënten 1 t/m 5, de standaarddeviatie van de afwijkingen van de genormaliseerde waarden (ten opzichte van 1) berekend; wanneer de genormaliseerde uitslag groter is dan  $\{1 + 2 \cdot \text{SD}\}$ , de 'maximale waarde' (MW), is er sprake van significante interferentie. Deze waarden zijn cursief weergegeven.

Patiënt	Ongecorrigeerde en genormaliseerde (relatieve) glucose-uitslagen (duplo-gemiddelden)													
	A	C	G	H	I	J	L	A	C	G	H	I	J	L
1	5,2	(1,04)	4,4	(1,03)	4,9	(1,08)	3,0	(1,00)	5,8	(1,09)	5,0	(1,02)	4,5	
2	7,0	(1,01)	5,9	(1,01)	6,5	(1,04)	4,6	(1,11)	7,4	(1,01)	7,2	(1,07)	6,1	
3	4,9	(1,01)	4,2	(1,02)	3,9	(0,90)	2,8	(0,94)	4,5	(0,88)	4,5	(0,94)	4,3	
4	4,0	(1,02)	3,3	(0,97)	3,4	(0,95)	2,0	(0,84)	4,2	(1,00)	3,9	(1,01)	3,5	
5	5,9	(0,92)	5,3	(0,96)	6,0	(1,04)	4,3	(1,10)	7,0	(1,02)	6,0	(0,96)	5,7	
6	6,7	(1,00)	5,6	(0,98)	5,8	(0,97)	4,1	(1,01)	6,4	(0,90)	6,0	(0,92)	5,9	
7	22,2	(1,08)	22,3	(1,28)	19,5	(1,06)	11,9	(0,96)	20,8	(0,96)	16,5	(0,82)	18,2	
8	8,8	(1,44)	8,1	(1,55)	4,6	(0,83)	4,3	(1,15)	5,3	(0,81)	5,3	(0,88)	5,5	
9	10,8	(1,74)	10,0	(1,89)	5,0	(0,90)	3,9	(1,05)	5,8	(0,89)	5,8	(0,96)	5,5	
10	11,3	(1,54)	12,2	(1,95)	7,0	(1,06)	5,1	(1,16)	8,2	(1,06)	7,4	(1,04)	6,5	
NW	1,13		0,96		1,01		0,68		1,19		1,10			
MW	1,08		1,06		1,14		1,20		1,13		1,09			

deviatie van de afwijkingen van de genormaliseerde waarden (ten opzichte van 1) berekend; wanneer de genormaliseerde uitslag groter is dan  $\{1 + 2SD\}$ , de 'maximale waarde' (MW), kan worden gesteld dat er sprake is van significante interferentie. De genormaliseerde uitslagen zijn weergegeven in figuur 1. Omwille van de duidelijkheid zijn de  $\pm 2SD$  grenzen voor slechts één meter afgebeeld (en wel voor de meter met de slechtste reproduceerbaarheid). Als verwacht schommelen de resultaten van de *NI*-patiënten binnen hun vastgestelde  $\pm 2SD$  gebieden rondom 1, maar in de groep *I*-patiënten is op twee meters, de Accucheck Compact (A) en de Accucheck Sensor Comfort (C), duidelijk sprake van positieve interferentie door icodextrinemetabolieten: een aantal van de gemeten glucosewaarden is significant foutief verhoogd.

#### Kwantitatief *in-vitro* experiment:

In dit experiment is de malto(trio)se interferentie op alle meters vastgesteld als functie van de concentratie toegevoegd malto(trio)se. De eindconcentraties van de verschillende oplossingen staan vermeld in tabel 3. De gemeten 'glucose'-concentratie is steeds gecorrigeerd voor de glucosewaarde van het overeenkomstige natieve bloedmonster (zónder toegevoegd malto(trio)se). De resterende 'glucose'-concentratie is dus enkel toe te schrijven aan een effect van het toegevoegde malto(trio)se. De aldus verkregen resultaten zijn verzameld in tabel 3 en gevisualiseerd in figuur 2 en 3. Hierin is duidelijk zichtbaar, dat meters A, B, C, D en F sterk foutief verhoogde glucosewaarden laten zien in aanwezigheid van de icodextrinemetabolieten; deze meters zijn dus niet specifiek voor glucose. De overige meters (én de laboratoriummethode!) ondervinden geen hinder van dit effect. Hierbij moet opgemerkt worden dat de kleine toename die in deze gevallen gezien wordt, samenhangt met het feit dat tijdens de duur van het experiment zo'n 2 à 3 % van de malto(trio)se *in-vitro* gehydrolyseerd blijkt te worden, zowel in de stockoplossing als in bloed. Deze kleine toename mag dus verwaarloosd worden. Het



Figuur 2. Verhoging van de 'glucose'-concentratie ten gevolge van interferentie door maltose. Het effect van interferentie is duidelijk zichtbaar in meters A, B, C, D en F; volledige specificiteit voor glucose ontbreekt. De overige meters ondervinden geen hinder van dit effect. De minimale verhogingen die gezien worden bij hoge maltoseconcentraties in deze meters (zie tabel 3) zijn volledig toe te schrijven aan de geringe mate van hydrolyse die *in-vitro* heeft plaatsgevonden tijdens de duur van het experiment.

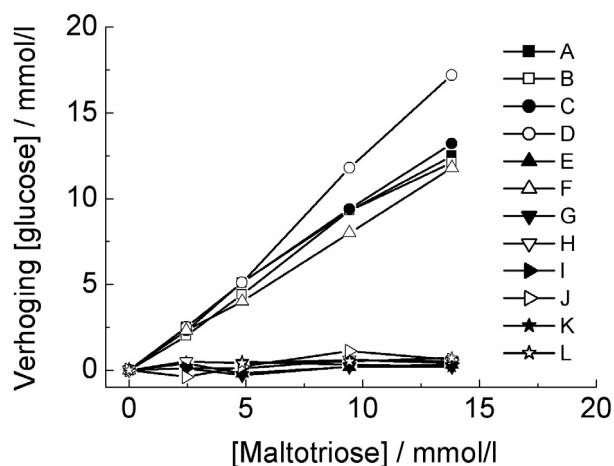
effect kan gekwantificeerd worden door een rechte lijn ( $y = \text{helling} * x$ ) te fitten door de gemeten glucosewaarden als functie van de concentratie malto(trio)se. De verschillende hellingwaarden staan in tabel 3. De helling geeft de molaire toename van de 'glucose'-concentratie per mol toegevoegd malto(trio)se weer. Een helling dichtbij 0 betekent dat er geen sprake is van interferentie door de icodextrinemetabolieten. De hellingen voor meters A, B, C, D en F, die voor maltose allemaal rondom de waarde 1 liggen, impliceren dat de interferentie zeer groot is (NB: deze meters zijn allemaal volbloed-gecalibreerd; de resultaten zijn dus goed onderling vergelijkbaar); blijkbaar is maltose net zo herkenbaar als substraat voor het betreffende enzym als glucose! In een aantal gevallen is de storing zelfs méér dan equimolair. Met andere woorden, 1 mol maltose wordt 'gezien' als méér dan 1 mol glucose. Dit valt uiteraard te rationaliseren door het feit dat maltose een *dimeer* van glucose is.

De helling voor maltose is in alle gevallen wat groter dan die voor maltotriose; blijkbaar 'past' het trimeer maltotriose iets minder goed in de active site van het enzym.

Opvallend is, dat geen van de meters die gebaseerd zijn op glucose oxidase hinder ondervindt van interferentie. Vooral glucose dehydrogenase lijkt specificiteitsproblemen te hebben, al rijst dan natuurlijk de vraag waarom er ook op glucose dehydrogenase gebaseerde meters zijn die niet gestoord worden door de glucose-oligomeren. Ook bij het enzym glucose-dye-oxydoreductase, dat alleen in de Accucheck Compact gebruikt wordt, ontbreekt specificiteit.

#### Discussie en conclusies

Het gebruikte patiëntenmateriaal bij het *in-vivo* experiment is gemengd natriumfluoride bloed; fluoride zorgt voor remming van de glycolyse in de bloedcellen. Als dit niet toegevoegd zou worden, gaat het glucoseverbruik door de cellen *in-vitro* nog verder, en worden foutief verlaagde glucosewaarden gevonden. Het gebruik van dit NaF-bloed biedt 'logistieke' voor-



Figuur 3. Verhoging van de 'glucose'-concentratie ten gevolge van interferentie door maltotriose. Net als bij maltose, is er duidelijk sprake van interferentie in de meters A, B, C, D en F, en ontbreekt het bij de overige meters; de effecten zijn hier enigszins minder sterk dan bij maltose (zie ook tabel 3); waarschijnlijk is de maltotriose-conformatie iets minder compatibel met de 'active site' van het enzym.



delen, maar het is mogelijk dat fluoride ook een remmend effect heeft op bepaalde gebruikte enzymen in een aantal glucosemeters. De meters zijn ook niet voor gebruik van dit materiaal gevalideerd. Dit is niet in detail uitgezocht, maar gezien de acceptabele overeenkomsten in algemene trends tussen de bepalingen in dit materiaal (betreffende de 'controlegroep' van niet-icodextrine gebruikers) met de laboratoriummethode, die goed geëvalueerd is met betrekking tot het gebruik van natrium-fluoride plasma, en de POC-glucosemeters, lijkt het gebruik van gemengd NaF bloed geoorloofd. Wél is de reproduceerbaarheid betreffende de duplo's (*niet* weergegeven in de tabellen!) significant minder dan -zoals later blijkt- in gemengd heparinebloed. De uitslagen van dit experiment kunnen zodoende slechts kwalitatief geïnterpreteerd worden, maar geven zelfs in dit minimale aantal patiënten wél aan, dat *in-vivo* interferentie door icodextrinemetabolieten een reëel probleem vormt bij de glucosebepaling op POC-meters. Dit probleem zal voornamelijk tot uiting kunnen komen bij een subgroep van peritoneaaldialysepatiënten, de diabeten, die thuis dagelijks met behulp van een POC-meter hun glucoseconcentratie bepalen. Deze subgroep patiënten zal overigens naar verwachting de komende jaren wél een stijgende trend laten zien in aantal<sup>1</sup>. Maar ook meer in het algemeen is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van POC-meters op ziekenhuisafdelingen (spoedeisende hulp!) en in huisartspraktijken bij algemene controles van de bloedglucosewaarden van peritoneaaldialysepatiënten.

In het tweede (*in-vitro*) experiment wordt in plaats van NaF-bloed gebruik gemaakt van heparinebloed, waarvoor de meters in het algemeen wél expliciet gevalideerd zijn. Opvallend is, dat de duplo's in dit materiaal onmiskenbaar beter zijn. Het afleiden van kwantitatieve conclusies is derhalve in dit experiment gerechtvaardigd.

Volgens de literatuur zouden de laagst toegepaste maltose- en maltotrioseconcentraties in dit experiment (tabel 3) ongeveer overeenkomen met de 'maxi-

maal haalbare' *in-vivo* concentratie bij icodextrinegebruik<sup>6,7</sup>. Dit impliceert een foutieve glucoseverhoging van maximaal enkele mmol/l, hetgeen in tegenspraak lijkt met de hierboven gerapporteerde casus<sup>2</sup>. Daarentegen lijkt een ruwe schatting van de foutieve glucoseverhoging bij de *I*-patiënten van het *in-vivo* experiment ongeveer 3-5 mmol/l te bedragen, maar mogelijk worden deze uitslagen beïnvloed door het gebruik van NaF-bloed. Behalve het feit dat de interferentie ongeveer equimolair (of zelfs meer) is met de in het bloed aanwezige hoeveelheden maltose, maltotriose en wellicht hogere oligomeren, zijn er teveel variabelen in het spel om voor een individuele patiënt iets te kunnen voorspellen over de hoeveelheid metabolieten die daadwerkelijk aanwezig is na peritoneaaldialyse. Waarschijnlijk spelen hierbij factoren als de totale dialysetijd, de hoeveelheid icodextrine in het dialysaat en de hoeveelheid die via de lymfestroom aan de buikholte weet te ontsnappen, de tijd verstreken na het dialyseren en wellicht de interindividuele variaties in concentratie maltase een rol.

Het is moeilijk om een ondubbelzinnige conclusie te trekken wat betreft het verband tussen het in de meter gebruikte enzym en interferentie met icodextrine metabolieten. Wel is opvallend, dat geen van de bestudeerde meters, die glucoseoxidase (GOD) als enzym bevatten, last heeft van interferentie. Glucosedehydrogenase (GDH) daarentegen is in bijna alle gevallen gevoelig voor interferentie, met echter meter J als uitzondering. Het enzym glucose-dye-oxydo-reductase (GDO) komt slechts in één meter voor en ontbeert daarin specificiteit. Bij navraag meldt de firma Roche dat in hun POC-meters (A, B en C) *bacterieel geproduceerde* recombinante enzymen gebruikt worden (GDO en GDH, respectievelijk) die niet specifiek (genoeg) voor glucose zijn en dat een specifiekere GDH in ontwikkeling is. Ook de GDH's in de Bayer meter (D) en Disetronic meter (F) zijn in bacteriën geproduceerd, net als overigens het wél specifieke GDH in de Abbott meter (J); wellicht produceren de verschillende bacteriën verschillende iso-

Tabel 3.

Verkregen resultaten op de verschillende glucosemeters in gemengd heparinebloed 'gespiked' met malto(trio)se, waarvan de eindconcentraties weergegeven zijn. Onderstaande 'glucose'-concentraties zijn het verschil tussen de gemiddelde (van de in duplo of triplo) gemeten glucosewaarde mét en die zónder toegevoegd maltose of maltotriose (i.e., 'gespiked' met een equivalente hoeveelheid fysiologische zoutoplossing). Met andere woorden, zij representeren puur het 'glucoseverhogend' effect van de toevoeging. Wanneer de 'glucose'-waarden op de y-as worden uitgezet tegen de malto(trio)se concentraties op de x-as, kan hierdoor een rechte lijn gefit worden ( $y = \text{helling} * x$ ); de helling geeft de molaire 'glucose' verhoging per mol malto(trio)se weer. De cursief gedrukte getallen impliceren significante interferentie.

Maltose [mmol/l]	Maltotriose [mmol/l]	Gemeten 'glucose' [mmol/l]											
		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
3,43		5,1	4,3	4,3	5,0	-0,3	4,3	0,0	0,6	0,3	-0,4		
6,78		8,7	7,7	8,1	9,5	0,5	6,6	0,1	0,8	0,7	0,2	0,5	0,8
13,24		15,9	16,0	16,9	21,2	0,8	11,5	0,8	1,2	1,2	1,1	0,8	1,1
19,40		20,7	22,9	24,1	27,5	1,7	16,3	1,4	1,6	1,2	0,6	1,1	1,5
Helling		<i>1,13</i>	<i>1,19</i>	<i>1,25</i>	<i>1,47</i>	0,08	<i>0,85</i>	0,06	0,07	0,05	0,06	0,05	0,06
	2,44	2,5	2,0	2,3	2,5	0,4	2,3	0,1	0,5	0,1	-0,4		
	4,83	5,1	4,4	5,1	5,1	-0,2	4,0	-0,3	0,4	0,1	0,2	0,5	0,4
	9,43	9,3	9,3	9,4	11,8	0,2	8,0	0,2	0,6	0,6	1,1	0,3	0,5
	13,81	12,5	12,1	13,2	17,2	0,3	11,8	0,2	0,5	0,4	0,6	0,2	0,7
	Helling	<i>0,94</i>	<i>0,97</i>	<i>0,91</i>	<i>1,23</i>	0,02	<i>0,83</i>	0,01	0,02	0,01	0,002	-0,004	0,05

vormen van glucosedehydrogenase met verschillende specificiteiten, leidend tot bijvoorbeeld, een gemakkelijker toegankelijke active site.

In de bijsluiters van de betreffende meters wordt overigens wel melding gemaakt van het optreden van overschattingen van glucosewaarden bij gebruik van icodextrine in de peritoneaaldialysevloeistof, zij het erg summier: het wordt min of meer onder één noemer gebracht met storende effecten door bijvoorbeeld zeer hoge concentraties vitamine C. Dialyse- en diabetesverpleegkundigen hebben in dezen een belangrijke taak in het voorlichten van de betreffende patiënten over het belang van dit fenomeen!

#### Dankwoord

De auteurs bedanken mevrouw G.F.A.M. Hovens en mevrouw H. van Vroenhoven, diabetesverpleegkundigen, voor het verschaffen van de glucosemeters en de benodigde strips en mevrouw K. Moret, dialyseverpleegkundige, voor haar rol in het *'in-vivo'* onderdeel van het onderzoek.

#### Literatuur

1. King H, Aubert RE, Herman WH, Global burden of diabetes. 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes care*. 1998; 21: 1414-1431.
2. Riley SG, Chess J, Donovan KL, Williams JD. Spurious hyperglycaemia and icodextrin in peritoneal dialysis fluid. *BMJ* 2003; 327: 608-609.
3. Oyibo SO, Pritchard GM, McLay L, James E, Laing I, Gokal R, Boulton AJM. Blood glucose overestimation in diabetic patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis for end-stage renal disease. *Diabet Med* 2002; 19: 693.
4. De Waart DR et al.. Icodextrin degradation products in spent dialysate of CAPD patients and the rat, and its relation with dialysate osmolality. *Perit Dial Int* 2001; 21: 269-274.
5. Mehmet S, Quan G, Thomas S, Goldsmith D. Important causes of hypoglycaemia in patients with diabetes on peritoneal dialysis. *Diabet Med* 2001; 18: 679-682.
6. Wens R et al.. A previously undescribed side effect of icodextrin: Overestimation of glycemia by glucose analysers. *Perit Dial Int* 1998; 18: 603-609.
7. Janssen W, Harff G, Caers M, Schellekens A. Positive interference of icodextrin metabolites in some enzymatic glucose methods. *Clin Chem* 1998; 44: 2379-2380.
8. Davies DS. Kinetics of icodextrin. *Perit Dial Int* 1994; 14 (Suppl 2): S45-50.