

Fulminant pseudo-hyperglycaemia indicated by a Libre 3 glucose management system evoked by high-dose intravenous vitamin C

J. Peters¹ · T. Santel²

► **Zitierweise:** Peters J, Santel T: Fulminante Pseudohyperglykämie im Libre-3-Glukosemanagementsystem durch hochdosierte Vitamin-C-Infusion. *Anästh Intensivmed* 2024;65:151–154. DOI: 10.19224/ai2024.151

- 1 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum der Universität Duisburg-Essen (Direktor: Univ.-Prof. Dr. T. Brenner)
- 2 Zahnzentrum Kupferdreh, Essen

Erklärung

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren. Alle Patientinnen und Patienten, die über Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskriptes zu identifizieren sind, haben hierzu ihre schriftliche Einwilligung gegeben.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Schlüsselwörter

Continuous Glucose Management (CGM) System – Diabetes

Keywords

Antioxidants – Artifact – Complication – Glucose Measurement – Continuous Glucose Management (CGM) System – Measurement Error

Zusammenfassung

Hintergrund

Subkutane Systeme zur kontinuierlichen Glukosemessung (continuous glucose monitoring, CGM) messen fortlaufend die interstitielle Glukosekonzentration mittels elektrochemischer Reaktion und dienen Diabetikerinnen und Diabetikern zur Beobachtung ihrer Glukosekonzentration und Adjustierung der Dosen von Antidiabetika. Interferenzen mit der Messung könnten daher gefährlich sein.

Fallbericht

Wir berichten über einen Fall, bei dem es durch intravenöse Vitamin-C-Infusion zu einer potenziell gefährlichen Fehlmessung eines solchen intrakutanen Sensor-Systems mit gravierender Pseudohyperglykämie kam. Ein 67-jähriger männlicher, unter Medikation (Metformin 2 g/d, Empagliflozin 10 mg/d) stabiler (mittlerer 90-Tage-Blutzucker 108 mg/dl, HbA1C 5,8 %) Patient mit Diabetes mellitus musste sich wegen eines Zahnwurzelabszesses der Entfernung eines hinteren Molaren sowie der Implantation eines keramischen Implantats in den Unterkiefer in Lokalanästhesie unterziehen. Er kontrollierte seine Glukosekonzentration seit vielen Monaten mittels eines Glukosesensors vom Typ Abbott Libre 3 (Abbott GmbH, Wiesbaden). Zur Minimierung von Wundinfektionen und verbesserter Wundheilung wurden Clindamycin (600 mg i. v.) und hochdosierte (15 g) Vitamin C (Pascorbin®, Pascoe GmbH) jeweils in 500 ml physiologischer Kochsalzlösung

Fulminante Pseudohyperglykämie im Libre-3-Glukosemanagementsystem durch hochdosierte Vitamin-C-Infusion

infundiert. Innerhalb kurzer Zeit kam es zu einem über Stunden anhaltenden drastischen Anstieg des über den Libre-3-Glukosesensor gemessenen Wertes über dessen obere Skalenbegrenzung von 350 mg/dl hinaus. Klinische Symptome oder Nebenwirkungen traten nicht auf.

Schlussfolgerung

Geringe Messgenauigkeiten von Point-of-Care-Glukose-Messsystemen (u. a. durch Vitamin C) sind prinzipiell bekannt. Wir zeigen, dass eine hochdosierte Vitamin-C-Infusion in Sensoren von Glukosemanagementsystemen eine fulminante Hyperglykämie simulieren kann. Medizinisches Personal sollte um solche Fehlmessungen wissen, sodass fehlindizierte, potenziell tödliche Behandlungen etwa mit Insulin unterbleiben.

Summary

Background

Subcutaneous continuous glucose management systems (CMS) such as the Abbott Libre 3 have recently become available and are used by diabetics to measure glucose concentrations and adjust the dosage of antidiabetic drugs. However, interference with the reliability of measurements by other drugs could constitute a risk.

Case report

A 68-year-old patient with a stable non-insulin dependent diabetes mellitus (medication: metformin 2 g/d, empagliflozin 10mg/d) was scheduled for ex-

traction of a molar tooth and insertion of a ceramic dental implant under local anaesthesia with articaine. He carried an Abbott Libre 3 continuous glucose management system which measured subcutaneous glucose concentrations in one-minute intervals and displayed the respective curves on a smart phone. For better wound healing around the dental implant 15 g vitamin C and 600 mg clindamycin were infused in separate infusions of normal saline. Starting from a subcutaneous glucose concentration of approx. 130 mg/dl, the glucose concentration as measured by the Libre 3 CGM system rapidly rose beyond its upper scale limit of 350 mg/dl. It took several hours before the concentration decreased.

Conclusion

Thus vitamin C, when given intravenously in high concentrations, cannot only cause slight errors in glucose measurements in some systems, but also evoke a fulminant pseudohyperglycaemia in measurements made by the Abbott Libre 3 CGM-system. Physicians should be aware of this artifact as it could give rise to potentially lethal complications, e. g., by erroneously initiating insulin therapy.

Einleitung

Diabetes mellitus (DM) und bestmögliche Kontrolle der Glukosekonzentration im Blut sind im Hinblick auf die Minimierung von Sekundärkomplikationen andauernde Herausforderungen sowohl bei insulinpflichtigen als auch nicht-insulinpflichtigen Patientinnen und Patienten. Sensorsysteme zum kontinuierlichen (interstitiellen, subkutanen) Glukosekonzentrationsmonitoring (CGM) haben dabei in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung erlangt, wobei insbesondere technische Lösungen mit Bluetooth-Verbindung zwischen einem subkutanen Glukosesensor und Smartphone-Apps eine große Rolle spielen. Sogar Entwicklungen im Sinne einer sensorgesteuerten Closed-Loop-Insulinapplikation sind in Entwicklung.

Voraussetzungen sind indes eine störungsfreie Glukosekonzentrationsmes-

sung und Kenntnisse möglicher Probleme mit diesen Sensoren in weiten Feldern des Gesundheitssystems.

Wir berichten über einen Fall, bei dem es durch intravenöse Vitamin-C-Infusion zu einer potenziell gefährlichen Fehlmessung eines solchen intrakutanen Sensorsystems mit gravierender Pseudohyperglykämie kam.

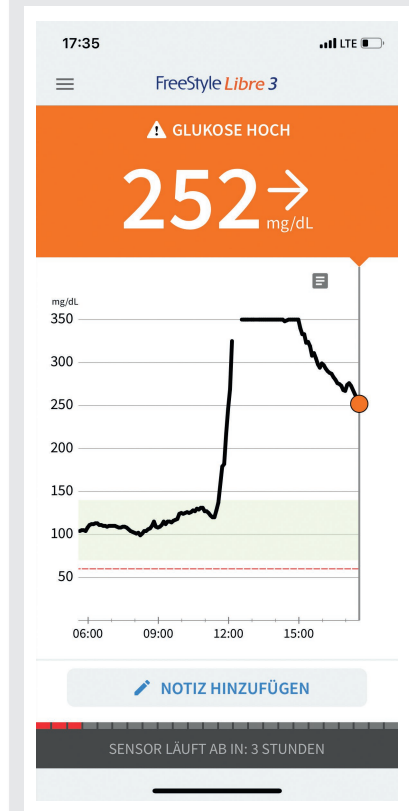
Fallbericht

Ein 67-jähriger männlicher, unter Medikation (Metformin 2 g/d, Empagliflozin 10 mg/d) stabiler (mittlerer 90-Tage-Blutzucker 108 mg/dl, HbA1C: 5,8 %) Patient mit Diabetes mellitus Typ II, Hypertonie (Nebivolol 5 mg/d, Valsartan 160 mg/d/HCT 12,5 mg/d), Antikoagulation (Rivaroxaban 20 mg/d) bei intermittierendem Vorhofflimmern sowie Dyslipidämie (Rosuvastatin 5 mg/d) musste sich wegen eines Zahnwurzelabszesses der Entfernung eines hinteren Molaren sowie der Behandlung weiterer Zähne in Lokalanästhesie mit Articain (40 mg/ml, insgesamt 3,9 ml Ultracain D-S forte 1:100.000®) unterziehen. Der Patient kontrollierte seine Glukosekonzentration seit vielen Monaten mittels eines Glukosesensors vom Typ Abbott Libre 3 (Abbott GmbH, Wiesbaden). Dabei handelt es sich um einen vorkalibrierten, am Oberarm applizierten Sensor (21 mm Durchmesser, 2,9 mm Dicke) mit einem ca. 5 mm langen elektrochemischen subkutanen Messfilament, mit dem die interstitielle Glukosekonzentration quasi fortlaufend gemessen und per Bluetooth minütlich auf ein Smartphone mit IOS- oder Android-Betriebssystem übertragen wird. Patient, Angehörige oder Gesundheitspersonal können die Glukosekonzentration und deren Kurz- und Langzeittrends auf dem Smartphone als aktuellen Digitalwert wie auch als zeitliche Verlaufskurve einsehen und zudem diverse Alarme einstellen. Seit ca. 5 Jahren sind diese CGM-Systeme messtechnisch so genau, dass Zulassungsbehörden auf diesen Daten basierende therapeutische Entscheidungen erlaubt haben.

Der Patient hatte am frühen Morgen des Operationstages neben seiner vor-

genannten Dauermedikation lediglich einen zuckerfreien Kaffee und ein halbes Brötchen mit Fleischaufschnitt zu sich genommen. Die von ihm am Morgen vor dem Eingriff über das Libre-3-System gemessene Glukosekonzentration betrug 100–120 mg/dl (Abb. 1).

Abbildung 1



Screenshot (Smartphone des Patienten) der über ein Abbott Libre-3-CGM-System gemessenen subkutanen Glukosekonzentration im Zeitverlauf. Zahnbehandlung und Infusion des Vitamin C begann gegen ca. 10:30 Uhr. Der rote Punkt repräsentiert die subkutane bzw. interstitielle Glukosekonzentration gegen 17:30 Uhr.

Während die Glukosekonzentration vor der Behandlung im Normbereich lag, zeigt sich unmittelbar mit Infusionsabschluss von Vitamin C eine ausgeprägte Pseudohyperglykämie mit steilem Anstieg der Glukosekonzentration auf über 350 mg/dl, die den Messbereich des Systems weit überschreitet und über zumindest mehrere Stunden anhält. Erst Stunden später zeigt sich ein scheinbar exponentiell verlaufendes Absinken der so gemessenen Glukosekonzentration. Da der Sensor nach weiteren 3 Stunden abließ und somit keine weiteren Messungen möglich waren, kann über den weiteren Zeitverlauf der erratischen Messung leider keine Aussage getroffen werden.

Da nach Zahnextraktion in gleicher Sitzung u. a. ein Implantat für einen späteren keramischen Zahnersatz in den Unterkiefer inseriert werden sollte, erfolgte neben einer Antibiotikaprophylaxe (Clindamycin 600 mg i. v.) zwecks besserer Wundheilung auch eine Infusion von hochdosiertem (15 g) Vitamin C (Pascorbin®, Pascoe GmbH), über ca. 90 Minuten; beide Präparate wurden jeweils in 500 ml physiologischer Kochsalzlösung verabreicht. Im Rahmen eines ganzheitlichen zahnärztlichen Konzeptes (Swiss Biohealth AG, Kreuzlingen, Schweiz) wurde dieses Vorgehen u. a. bei Implantaten für eine Minimierung von Wundinfektionen, eine bessere Kollagen- und Knochenbildung sowie gegen Parodontitis [1–4] zahnärztlich empfohlen.

Innert kurzer Zeit kam es zu einem drastischen Anstieg der über den Libre-3-Glukosesensor gemessenen Werte weit über dessen obere Skalenbegrenzung von 350 mg/dl hinaus (Abb. 1). Auch über die folgenden 6 Stunden war die so gemessene Glukosekonzentration massiv erhöht, fiel dann aber in einem offenbar exponentiellen Muster ab. Klinische Symptome oder Nebenwirkungen traten nicht auf.

Eine sofortige Recherche im Internet ergab, dass beim Sensor vom Typ Libre 3 Interferenzen mit Vitamin C auftreten können [5], wobei offenbar aber geringe Messfehler bei oraler Supplementation höherer Vitamin-C-Dosierungen gemeint waren.

Diskussion

Der vorliegende Fall zeigt, dass eine Vitamin-C-Infusion bei manchen CGM-Systemen eine massive Hyperglykämie vortäuschen kann. Dies kann, wenn nicht als Artefakt erkannt, selbst zu bedrohlichen Konsequenzen führen, etwa durch eine nicht indizierte Insulintherapie und so induzierte Hypoglykämie.

Potenzielle Interferenzen von Vitamin C und anderen Pharmaka mit Point-of-Care-Glukosekonzentrationsmessungen (auch mittels Teststreifensystemen bzw. CGM-Glukosekonzentrationsmessun-

gen) sind prinzipiell bekannt [6–10]. Sie beruhen auf der spezifischen Art der elektrochemischen Reaktion (z. B. Maltose-insensitive Form der Glukosedehydrogenase oder Glukoseoxidase), der Elektrode des Messsystems und der angelegten Messspannung des jeweiligen Analysators bzw. Sensors sowie etwaiger Beschichtungen des im Medium liegenden Sensors und sind daher auch nicht für alle auf dem Markt befindlichen Systeme identisch. Oft wird im Medium vorhandene Glukose durch das Enzym Glukosedehydrogenase dazu benutzt, um Nicotinamidadenindinukleotid (NAD⁺) zu 1,4-Dihydronicotinamidadenin-Dinukleotid (NADH) zu reduzieren, wobei ein Elektron an der Elektrode anfällt. Vitamin C als Elektronendonator verstärkt den Strom an der Elektrode und täuscht dadurch „downstream“ der chemischen Reaktion der Glukose selbst über einen erhöhten Elektrodenstrom eine höhere Glukosekonzentration vor [7,8]. Mögliche Interferenzen mit CGM-Systemen treten zudem auf mit Hydroxyharnstoff, Acetaminophen sowie verschiedenen Zytostatika, was aber zumeist erst in Post-Zulassungsstudien auffällt [10]. Insgesamt finden sich zu CGM-Systemen nur sehr wenige Daten in der Literatur. Umgekehrt weist die Fachinformation von Pascorbin® darauf hin, dass „nach parenteraler Gabe die Nachweisreaktion von Glukose im Blut gestört wird“, „nach Gabe von Gramm-dosen“ ebenso „die Messung verschiedener klinisch-chemischer Parameter (Glukose, Harnsäure, Kreatinin)“ [11]. Subkutane CGM-Systeme, wie sie von Diabetikern angewendet werden, finden hingegen in der Produktinformation von Pascorbin® keinerlei Erwähnung.

Soweit bekannt basiert die elektrochemische Reaktion bei den Abbott-Systemen Libre 2 und 3 auf dem Enzym Glukosedehydrogenase und einem Redoxmediator. Es ist daher nicht allzu überraschend, dass ein Antioxidans wie Ascorbinsäure (Vitamin C) an diesem CGM-System zu einer falsch hohen subkutanen Glukosekonzentration führen kann, auch wenn dies den behandelnden Ärztinnen und Ärzten zuvor unbekannt war. Basierend auf einer Studie

an Freiwilligen, die dreimal 1 g Vitamin C in 4-stündigem Abstand oral einnahmen, wird aber die maximale mittlere Abweichung der Glukosekonzentration zur Referenzmethode mit 19,7 mg/dl angegeben und der bei einer oralen Dosis von 500 mg Vitamin C erwartete Bias mit lediglich ca. 4,5 mg/dl [10]. Eine Dosis von 500 mg Vitamin C per os ist allerdings bereits eine sehr hohe Menge im Vergleich zur täglich empfohlenen oralen Vitamin-C-Aufnahme von ca. 90 mg. Da aber die Pharmakokinetik von oral aufgenommenem Vitamin-C-Komplex variabel ist [12] und Fruchtsäfte, Multivitamin-Cocktails oder auch Medikamente größere Mengen an Vitamin C enthalten können, bestand eine Unsicherheit im Hinblick auf eine die Glukose-Messsicherheit während Dosierung von Vitamin C. Auch die Federal Drug Administration (FDA) hatte offenbar solche Bedenken, denn das Libre-3-System wurde in den USA erst vor wenigen Wochen und lange nach der europäischen Zulassung nur mit folgendem Warnhinweis zugelassen:

„INTERFERING SUBSTANCES: Taking ascorbic acid (vitamin C) supplements while wearing the sensor may falsely raise sensor glucose readings. Taking more than 500 mg of ascorbic acid per day may affect the sensor readings which could cause you to miss a severe low glucose event. Ascorbic acid can be found in supplements including multivitamins. Some supplements, including cold remedies such as Airborne and Emergen-C, may contain high doses of 1000 mg of ascorbic acid and should not be taken while using the sensor. See your health care professional to understand how long ascorbic acid is active in your body.“ [5]

Von der FDA wurde das Risiko also primär in der etwaigen Maskierung einer Hypoglykämie gesehen. Der vorgestellte Fall zeigt indes, dass das Libre-3-System bei hohen intravenösen Vitamin-C-Dosen hochgradig instabil und unzuverlässig wird sowie in gefährlicher Weise falsch hohe Glukosekonzentrationen anzeigt. Auch andere, auf elektrochemischen Reaktionen basierende

Point-of-Care-Systeme zur Glukosekonzentrationsmessung können falsch hohe Glukosekonzentrationen zeigen.

Solche Fehlmessungen dürften insbesondere bei Patientinnen und Patienten zum Tragen kommen, die etwa wegen einer Sepsis oder einer Zytostatikatherapie hochdosiert Vitamin-C-Infusionen verabreicht bekommen.

Angesichts der Unzuverlässigkeit auch mancher Point-of-Care-Glukose-Teststreifen-Systeme stellt sich zudem die Frage, wie solche Vitamin-C-induzierte Fehlmessungen verifiziert werden können. Goldstandard dürfte die enzymatisch-photometrische Messung durch ein Zentrallabor nach Zusatz eines Glykolysehemmers wie Natriumfluorid zum Medium bleiben, während zu klassischen Blutgasanalysatoren (die ebenfalls über Elektroden messen) unseres Wissens keine Daten vorliegen.

Wegen Ablauf des Sensors nur wenige Stunden nach den geschilderten Ereignissen muss leider unklar bleiben, ob dieser Messartefakt mit Verschwinden der Ascorbinsäure aus Plasma und Interstitium infolge renaler Ausscheidung reversibel ist – bei einer Halbwertszeit von ca. 2 Stunden wäre dies nach rund 16 Stunden der Fall [12] – oder der Libre-3-Sensor durch Vitamin C vielmehr bleibend gestört oder erschöpft wird. Hier wären weitere Untersuchungen von Interesse.

In jedem Fall kann also eine Vitamin-C-Gabe beim Abbott Libre-3-CGM-System nicht nur zu einer in der Praxis geringen und klinisch wenig relevanten Messabweichung der Glukosekonzentration führen, sondern unter Vitamin-C-Infusion vielmehr auch zu einer drastischen Pseudohyperglykämie. Dies sollte nicht nur notfallmedizinisch, endokrinologisch oder labormedizinisch orientierten, sondern allen Ärztinnen und Ärzten bekannt werden. Auch in der Anästhesiologie sollten solche Fehlmessungen bekannt sein, ist es zumal nicht

unwahrscheinlich, dass CGM-Systeme künftig vermehrt auch in der Intensivmedizin oder bei Operationen (z. B. bei Insulinomen) eingesetzt werden. Die Folgen einer unkritisch implementierten, allein auf diesem Artefakt beruhenden Behandlung einer Pseudohyperglykämie etwa mit Insulin könnte jedenfalls tödlich sein.

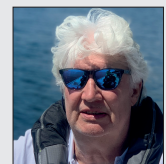
Zusammenfassung

Hochdosierte Vitamin-C-Infusion kann in Sensoren von Glukosemanagementsystemen eine fulminante Hyperglykämie simulieren. Ärztliches Personal sollte um solche Fehlmessungen wissen, sodass fehlindizierte Behandlungen etwa mit Insulin unterbleiben.

Literatur

- Xiao L, Yong Feng L, Gui Fang X: Role of vitamin C in wound healing after dental implant surgery in patients treated with bone grafts and patients with chronic periodontitis. *Clin Implant Dent Relat Dis* 2018;20:793–798
- Mohammed BM, Fisher BJ, Kraskauskas D, Ward S, Wayne JS, Brophy DF, et al: Vitamin C promotes wound healing through novel pleiotropic mechanisms. *Intern Wound J* 2016;13:572–584
- Boyera N, Galey I, Bernard BA: Effect of vitamin C and its derivatives on collagen synthesis and cross-linking by normal fibroblasts. *Int J Cosmet Sci* 1998;20:151–158
- Ustianowski L, Ustianowska K, Gurazda K, Rusinki M, Ostrowski P, Pawlik A: The Role of Vitamin C and Vitamin D in the Pathogenesis and Therapy of Periodontitis – Narrative Review. *Int J Mol Sci* 2023;24:6774–6787
- Indications and Important Safety Information FreeStyle Libre 14 day. www.abbott.com/corpnewsroom/products-and-innovation/freestyle-libre14day.html#:~:text=FreeStyle%20Libre%20and%20FreeStyle%20Libre,facilitating%20both%20acute%20and%20long%2D (Zugriffsdatum: 14.06.2023)
- Katzmann BM, Kelley BR, Deobald GR, Myhre NK, Agger SA, Karon BS: Unintended consequence of high-dose vitamin C therapy for an oncology patient: evaluation of ascorbic acid interference with three hospital-use glucose meters. *J Diabetes Sci Technol* 2021;15:897–900
- Howell AP, Paret JL, Malcom DR: Impact of high-dose intravenous vitamin C for treatment of sepsis on point-of-care blood glucose readings. *J Diabetes Sci Technol* 2021;15:309–316
- Xu NY, Nguyen KT, Mehta C, Klonoff DC: Antioxidant-induced Pseudohyperglycemia Due to Interference of Measurements by Blood Glucose Monitors. *J Diabetes Sci Technol* 2021;15:1404–1405
- Kahn SA, Lentz CW: Fictitious hyperglycemia: point of care glucose measurement is inaccurate during high-dose vitamin C infusion for burn shock resuscitation. *J Burn Care Res* 2015;36:50–56
- Heinemann L: Interferences With CGM Systems: Practical relevance? *J Diabetes Sci Technol* 2022;16:271–274
- Pascorbin®. Pascoe GmbH. www.pascoe.de/produkte/detail/pascorbin.html, (Zugriffsdatum: 10.07.2023)
- Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P: The pharmacokinetics of vitamin C. *Nutrients* 2019;11:2412–2432.

Korrespondenz- adresse



**Prof. Dr. med.
Jürgen Peters**

Klinik für Anästhesiologie und
Intensivmedizin
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45147 Essen, Deutschland

Tel.: 0171 4529781

E-Mail:

juergen.peters@uni-duisburg-essen.de

ORCID-ID: 0000-0001-9410-3315