

Perioperační monitorace glykémie při orgánových transplantacích

MUDr. Marek Protuš

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní
péče, IKEM

MUDr. Barbora Hagerf

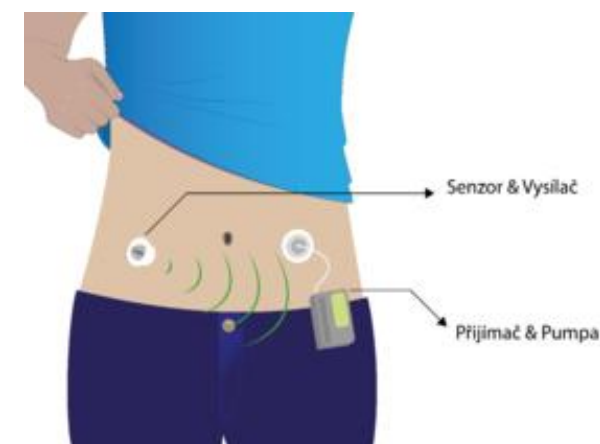
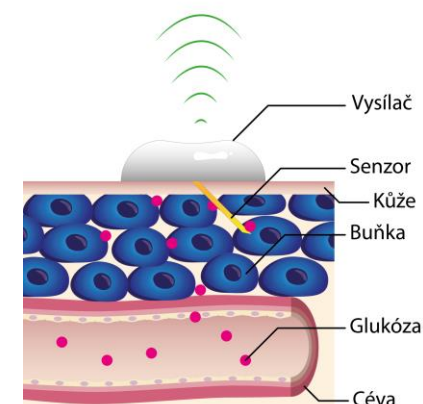
Klinika diabetologie, IKEM



IKEM

Kontinuální a okamžitá monitorace glukózy

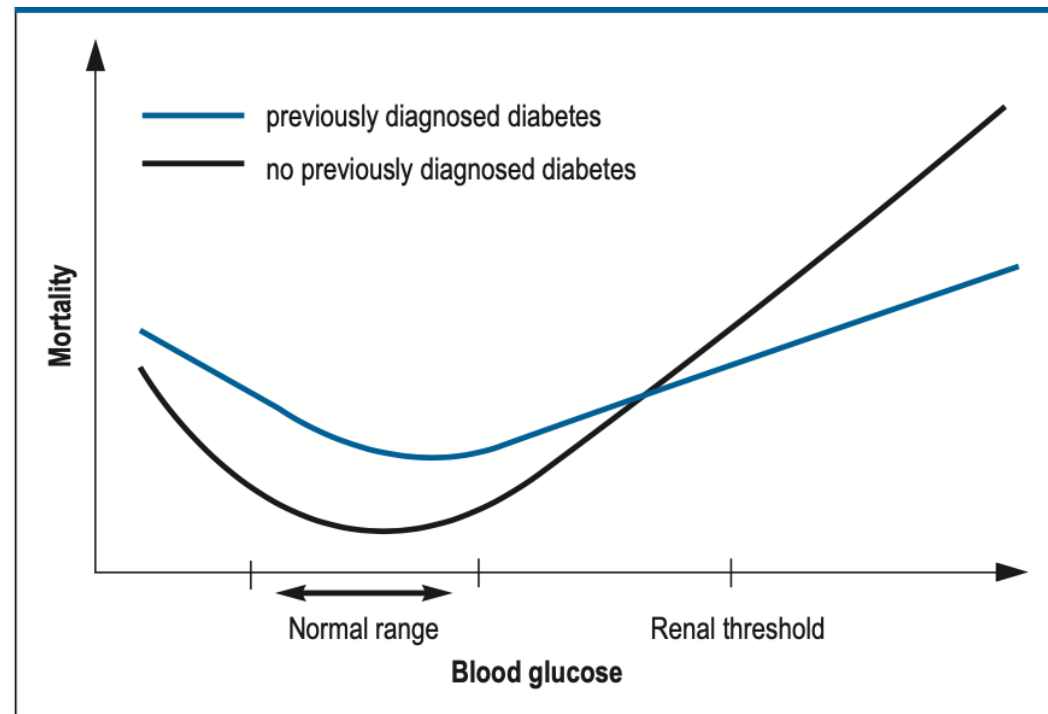
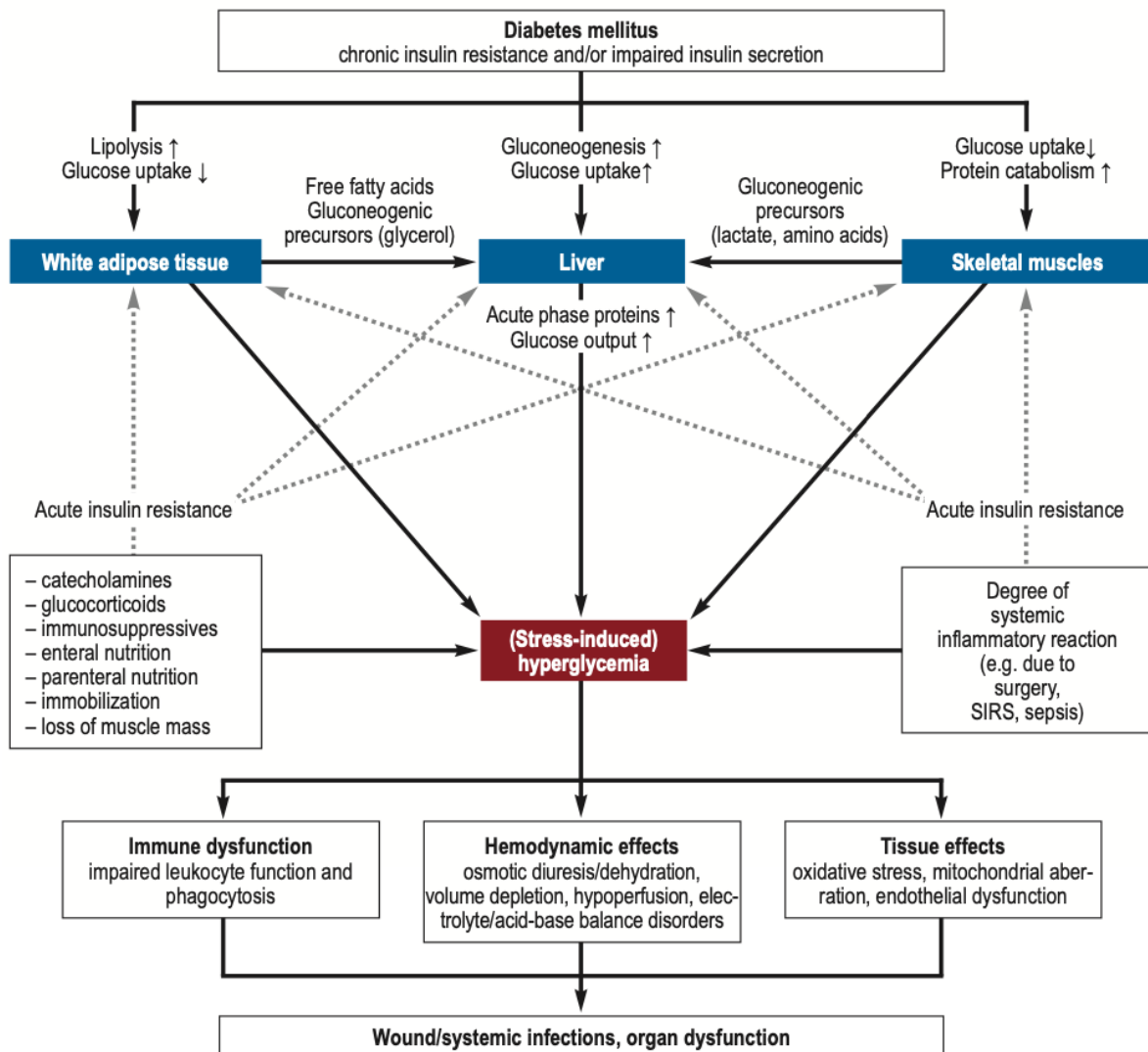
- Senzor zaveden do podkoží – měří množství glukózy v intersticiální tekutině, každých 5 minut (podobně jako glukometr, založeno na elektrochemickém principu, tedy glukózo-oxidázové metodě)
- Mírné zpoždění oproti hladinám glukózy v krvi – cca 15-20 min
- Flash glucose monitoring – **FreeStyle libre** – pacient kontroluje glykémii sám přiložením čtečky (schváleno pro všechny pacienty s DM1), *Freestyle libre 2 již propojen s mobilním telefonem a umožňuje i alarmy*
- **Dexcom G6, Dexcom G7 a Guardian** - bluetooth propojení s přijímačem, smart phone, smart watch anebo inzulinovou pumpou – možnost alarmů
- Při připojení na wifi umožňuje i přidat tzv. partnera v péči – příbuzný, lékař, ... který může také sledovat vývoj glykémie



CGMS a hospitalizace

- Od 2003 množství studií
- Vývoj typů a kvality senzorů – rozdíl v přesnosti měření, za hospitalizace a zejména u kriticky nemocných o něco nižší přesnost než v ambulantní péči... ale MARD u většiny novějších se pohybuje kolem 12-15%
- Některé (i starší) studie prokázaly méně času v hypoglykémii při použití kontinuální monitorace
- Faktory ovlivňující přesnost měření – perfúze, oxygenace, léky a jiné látky (paracetamol, C-vitamin ve vysokých dávkách, L-DOPA, kys. močová, galaktóza, xylóza,...)
- Výhodou je zobrazení trendu hladin glukózy

Stresem indukovaná hyperglykémie v perioperačním období vede k častějším komplikacím a vyšší mortalitě



Association between mortality and blood glucose levels for critically ill patients. With no pre-existing diabetes mellitus, the curve shows lowest mortality in the range of normal blood glucose levels. This point is displaced towards higher blood sugar levels in diabetic patients. Exactly in which range is the subject of controversial debate. Figure modified from Gunst et al. 2019 (e36).

Continuous Glucose Monitoring in the Intensive Care Unit During the COVID-19 Pandemic

Shivani Agarwal,^{1,2} Justin Mathew,² Georgia M. Davis,³ Alethea Shephardson,² Ann Levine,² Rita Louard,^{1,2} Agustina Urrutia,³ Citlalli Perez-Guzman,³ Guillermo E. Umpierrez,³ Limin Peng,³ and Francisco J. Pasquel³

Diabetes Care 2021;44:847–849 | <https://doi.org/10.2337/dc20-2219>

RESULTS

We included 11 patients with CGM: 8 on continuous insulin infusion (CII), 8 on vasopressors, 8 intubated, 4 on high-dose glucocorticoids, 6 on renal replacement therapy, and 2 with anasarca. Accuracy was 12.58% for mean and 6.3% for median absolute relative difference. CGM reduced POC testing by ~60% for patients on CII.

Je čas na kontinuální monitoraci glukózy v intenzivní péči?

- Spolehlivost a přesnost ?
- Interference a jejich správná interpretace ?
- Místa aplikace senzoru ? Alternativy ?
- Kalibrace ?
- Protokoly pro dávkování inzulínu ?
- Glykemické cíle ?

...

Hodnocení přesnosti měření u kontinuální monitorace

- ISO kritéria jasně stanovená pro glukometr, nově doporučení FDA pro CGM integrované s inzulinovou pumpou
- **MARD (mean absolute relative difference)** – glukometry < 5%, senzory reálně mezi 10 a 15% ... ale současně ukazují trend
- Doporučení České diabetologické společnosti a České společnosti klinické biochemie pro POCT glukometry:
 - Celková chyba měření: pro koncentrace $\geq 5,6$ mmol/l < 15 %
pro koncentrace < 5,6 mmol/l < 0,8 mmol/l
 - CGM – MARD 10 - 15 %
- **Clark Error Grid a jeho další varianty** – systém hodnocení na základě konsenzu odborníků – klinický význam rozdílů v měření – rozvrstvení do několika zón podle závažnosti případné nesprávné intervence na základě chyby měření

Glykemické cíle za hospitalizace a v intenzivní péči (ADA 2024)

- Van der Berghe – benefit těsné kompenzace u kriticky nemocných
- NICE SUGAR – multicentrická studie, naopak vyšší riziko hypoglykémie
- Obecné doporučení 7.8 – 10.0 mmol/l (A)
- U vybraných skupin 6.1 - 7.8 mmol/l (perioperační období) – za podmínky minimalizace rizika hypoglykémie (nově B)
- U „non critically ill“ 5.6 - 10.0 mmol/l – za podmínky minimalizace rizika hypoglykémie (C)
- U pacientů v následné péči při obtížném zajištění ošetrovatelské péče benevolentnější, u pacientů v terminálním stadiu snaha o co nejméně zatěžující terapii

Studie Kontinuální monitorace v intenzivní péči v IKEM

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05585801

➤ Cíl: ověření přínosu kontinuální monitorace v intenzivní péči

3 skupiny **pacientů po velkých operačních výkonech**: resekce pankreatu/ totální pankreatektomie, transplantace jater, transplantace ledviny a pankreatu či ostrůvků

Randomizace:

- studijní skupina: CGMS využívaný na úpravu terapie + standardní léčba
- kontrolní skupina: zaslepený CGMS + standardní léčba

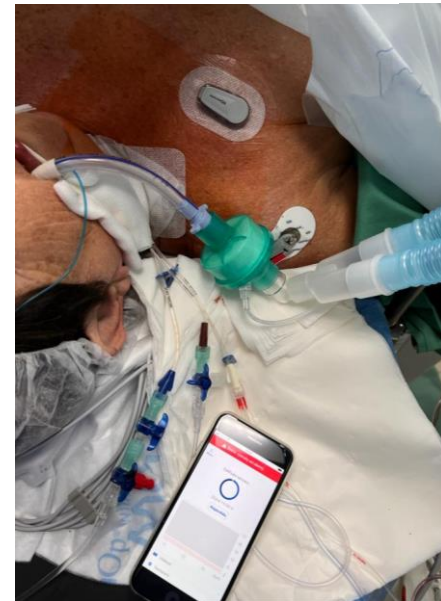
Primární endpoint: čas v cílovém rozmezí glykémie (6-10 mmol/l)

Další sledované parametry: čas v hypo- a hyperglykémii, glykemická variabilita, infekční komplikace, délka hospitalizace

Spolupráce Klinika anesteziologie a resuscitační péče, Pracoviště Laboratorních metod, Klinika diabetologie

Studie Kontinuální monitorace v intenzivní péči v IKEM

- Monitoraci zahajujeme po operačním výkonu – riziko interferencí na operačním sále (dle dat z pilotního projektu)
- Dexcom G6 – přijímač iPhone/Dexcom přijímač s možností zaslepené monitorace
- Kalibrace 4 x denně první den, poté 1 x denně – referenční hodnota glykémie z Astrup (Radiometer ABL 800)
- Alternativní místo aplikace senzoru vhodné pro intenzivní péči – pod klíčkem
- První fáze - porovnání přesnosti měření s hodnotami glykémie z Astrup a POC glukometru

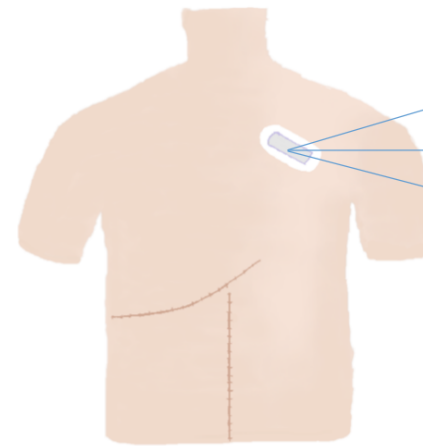


Accuracy and Feasibility of Real-time Continuous Glucose Monitoring in Patients Receiving Intensive Care after Major Abdominal Surgery Including Solid Organ Transplantation

61 patients requiring ICU stay after major abdominal surgery
Median APACHE II score 13, on ventilatory and vasopressor support.

rtCGM sensor is initiated after surgery on admission to ICU.

Sensor accuracy assessment of 1546 paired glucose values, using blood gas analyser as reference

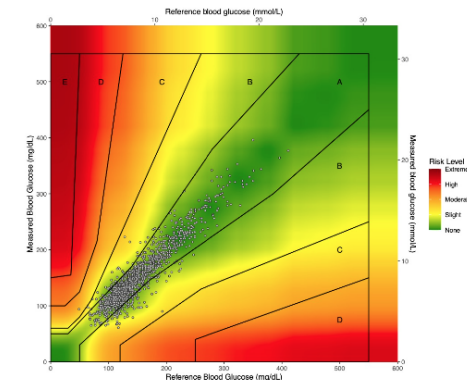


Alternative placement in the infraclavicular region, not interfering with postoperative care after abdominal surgery

MARD 9.4%

98.9% paired values in clinically safe zones A and B in the Surveillance error grid

Patients after solid organ transplantation (liver, kidney, pancreas/islet) and total or partial pancreas resection



CGM monitoring with rtCGM sensor in the ICU setting was shown to be feasible and clinically accurate.

CGMS u pacienta po transplantaci jater

- Nejsou literární data
- Jaterní dysfunkce většinou vede k vyloučení z velkých studií
- Předpoklad velkého rizika selhání metody:
 - Koagulopatie
 - Velká krevní ztráta
 - Opakované revize
 - Kumulativní bilance
 - Oběhová podpora
 - Zhoršená perfúze periferních tkání

Primární cíl studie

- Prospektivní randomizovaná studie
- Zavedení CGM povede k nárůstů času v cílovém rozmezí glykémie (6-10 mmol/l) během hospitalizace na jednotkách intenzivní a intermediální péče

Popis skupin

- **Intervenční skupina** (82 pacientů)

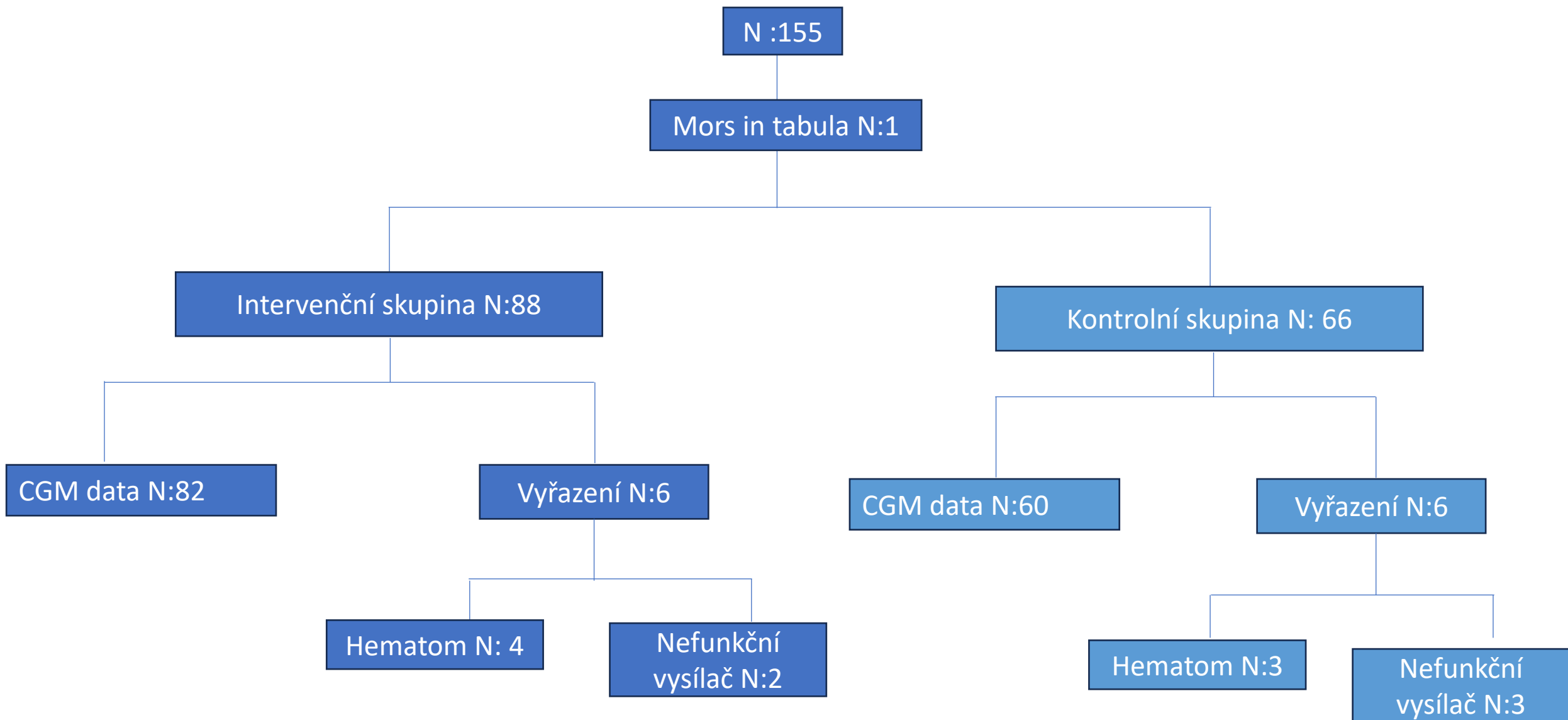
Pacient má aktivní CGM senzor a přijímač, který lze použít na úpravu terapie glykémie.

- **Kontrolní skupina** (60 pacientů)

Pacient má aktivní CGM senzor a zaslepený přijímač. Slouží k posouzení zavedené terapie glykémie.

- **Power - analýza** pro 7,5% nárůst času v cílovém rozmezí **6-10 mmol/mol** (alpha 0,05, beta 0,2)

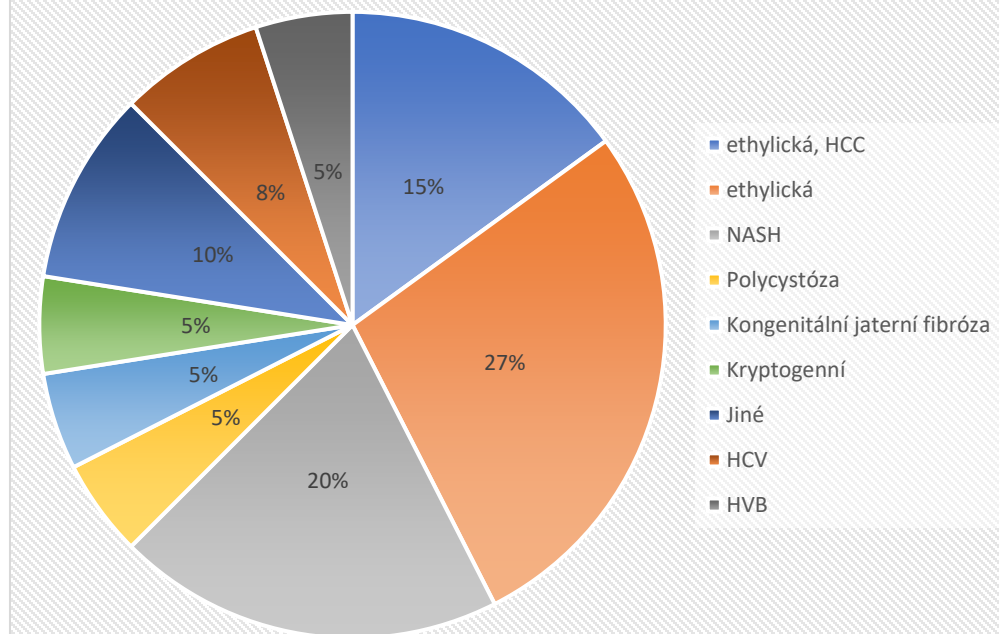
Flowchart 2022- 2024



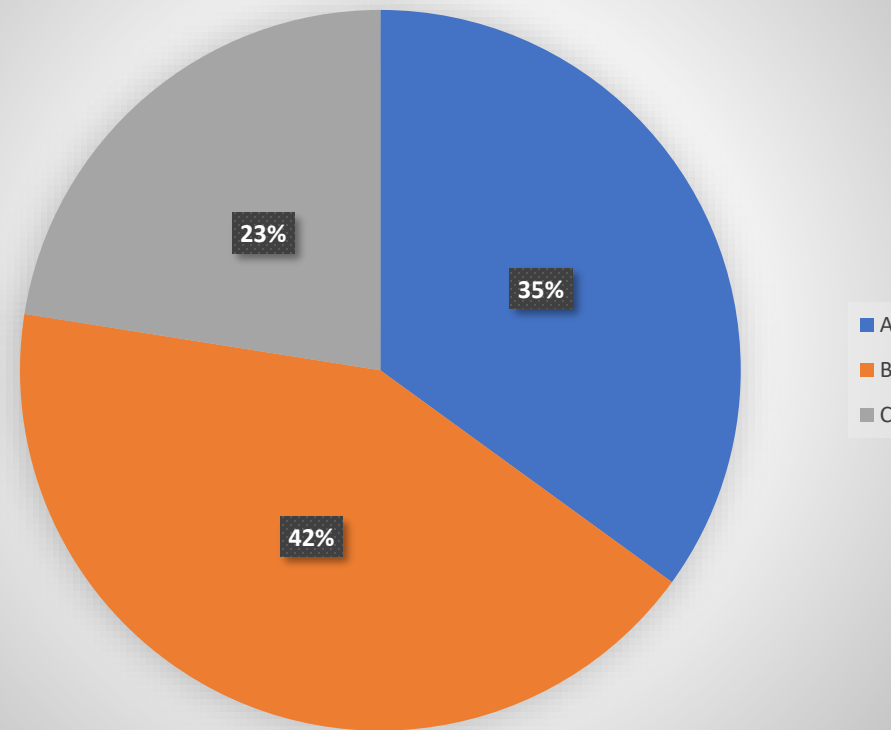
OLTx - demografické data

	Celkově	Intervenční	Kontrolní
N:	142	82	60
muž/ žena	91/51	54/28	37/23
OLTx/OLTx + TxL	131/11	76/6	55/5
věk	60	60	62
BMI	27,7	27,3	27,8
DM I /II	3/37	2/24	1/13
HbA1c u DM (mmol/mol)	47	49	46
HbA1C u nediabetiků	30	29	31

Indikace k OLTx



Child- Pugh



OLTx - perioperační data

	Celkově	Intervenční	Kontrolní
Krevní ztráta (ml)	2100	2500	2000
Oběhová podpora Noradrenalinem (mcg/kg/min)	0,26	0,3	0,25
Délka oběhové podpory (hod)	58	59	50
Kumulativní bilance během pobytu na JIP (l)	5,6	5,8	5,4
Délka UPV (hod)	39	40	33
CRRT (N/ hod)	34 (77 hod)	22 (80 hod)	12 (72hod)
Délka hospitalizace ARO/celková (dnů)	9/19	9/18	9/20
Délka monitorace CGM (dnů)	9	9,5	9

Time in range - celkově

Time in range	Intervenční	Kontrolní	P- value
pod 3,0 mmol/l	0,02 ± 0,05	0,11 ± 0,4	0,03
3,0- 3,9 mmol	0,24 ± 0,4	0,82 ± 2,9	0,07
3,9- 5,9 mmol	12,4 ± 8	12,1 ± 11,6	0,9
6- 10 mmol	68,5 ± 10,9	61 ± 15,4	0,001
10,1- 13,9 mmol/L	15,7 ± 8,7	20 ± 11,6	0,01
nad 13,9 mmol/l	3,2 ± 3,8	6 ± 8,7	0,01
Glykémie (mmol/l)	8,3 ± 0,8	8,8 ± 1,5	0,02

Time in range - Diabetici

Time in range	Intervenční	Kontrolní	P- value
pod 3,0 mmol/l	0,01 ± 0,01	0,04 ± 0,09	0,12
3,0- 3,9 mmol	0,3 ± 0,5	0,4 ± 0,7	0,7
3,9- 5,9 mmol	10,8 ± 7	6,8 ± 6,1	0,08
6- 10 mmol	61,5 ± 8,9	50,4 ± 11,7	0,002
10,1- 13,9 mmol/L	21,5 ± 8,7	27,5 ± 5	0,02
nad 13,9 mmol/l	5,9 ± 4,7	14,9 ± 11,7	0,001
Glykémie (mmol/l)	8,9 ± 0,9	10,2 ± 1,4	0,001

CGMS u pacienta po transplantaci jater

- Předpoklad velkého rizika selhání metody:

Koagulopatie

7x selhání metody

(4,5%)

Technické komplikace

5x

Velká krevní ztráta

Opakované revize

Kumulativní bilance

Oběhová podpora

Zhoršená perfúze periferních tkání

Minimální ovlivnění při pečlivé kontrole monitorace

Závěrem

- Přesnost CGM u pacientů po operačních výkonech byla srovnatelná s CGM v ambulantním sledování
- Důležitá kalibrace a vhodná referenční metoda
- Primární cíl studie – rozdíl času v cílovém rozmezí **6-10 mmol/l** byl ve skupině pacientů po transplantaci jater signifikantní – bez zvýšeného rizika hypoglykemií

Poděkování

- Klinika anesteziologie a resuscitační péče IKEM: MUDr. Marek Protuš, MUDr. Jan Lelito, MUDr. Veronika Indrová, MUDr. Jana Becková, Doc. Eva Kieslichová, Mgr. Martina Víravová a tým sester anestézie a KARIP
- Klinika transplantační chirurgie: Sestry JIP Kliniky transplantační chirurgie IKEM
- Pracoviště laboratorních metod IKEM: Mgr. Veronika Švirlochová, Doc. Janka Franeková, Prof. Antonín Jabor
- Klinika diabetologie IKEM: MUDr. Barbora Hagerf, Mgr. Lenka Németová, MUDr. Miloš Mráz PhD., Doc. Peter Girman, Prof. Martin Haluzík, Mgr. Martina Dolečková
- Prof. David C. Klonoff, Dr. Michael A. Kohn, Diabetes Technology Society, QuesGen
- *Podpořeno projektem CarDia Národní institut pro výzkum metabolických a kardiovaskulárních onemocnění (Program EXCELES, ID: LX22NPO5104) – Next Generation EU a projektem Cooperatio Univerzity Karlovy*



Diskuse

- **Cena:** 10 dní CGM monitorace – cca 1500 Kč
1x Statstrip 12 Kč
1x Astrup cca 150- 250 Kč
- Uživatelský komfort
- Protokoly pro dávkování inzulínu ?
- Glykemické cíle ?