



HI und Covid19 und Neues aus der HI-Forschung

Dr. Oliver Blankenstein

Inst. f. Exp. Pädiatrische Endokrinologie

SPZ für chronisch kranke Kinder

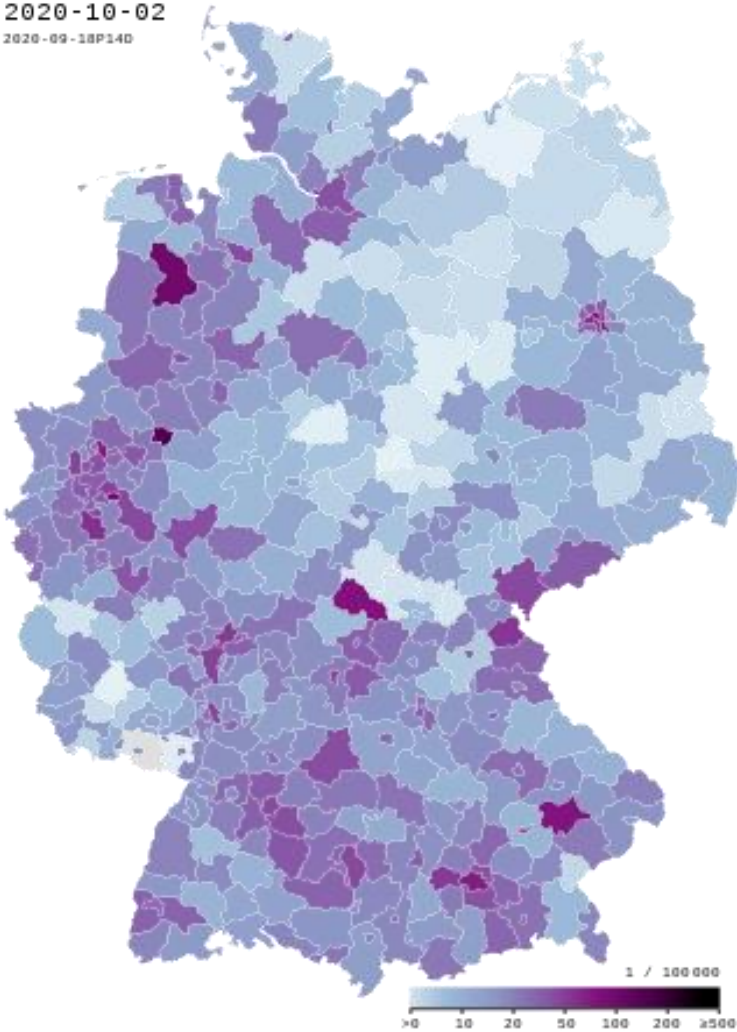


CHARITÉ
KRANKENHAUS

HI und COVID-19

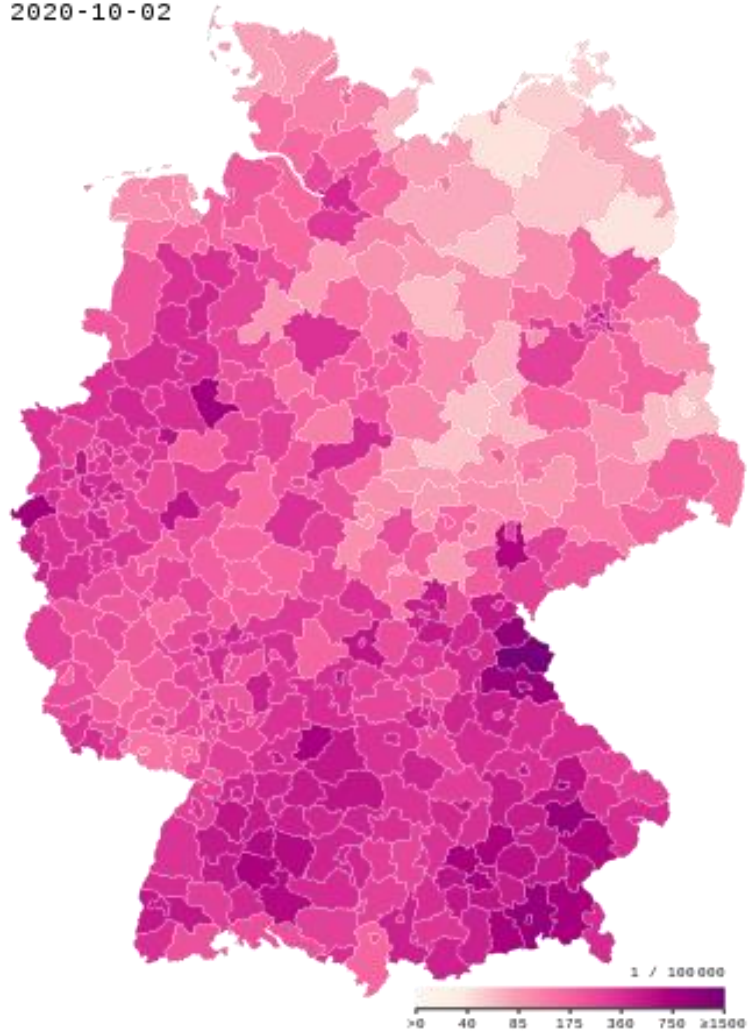
COVID-19 in Deutschland

2020-10-02
2020-09-18P14D



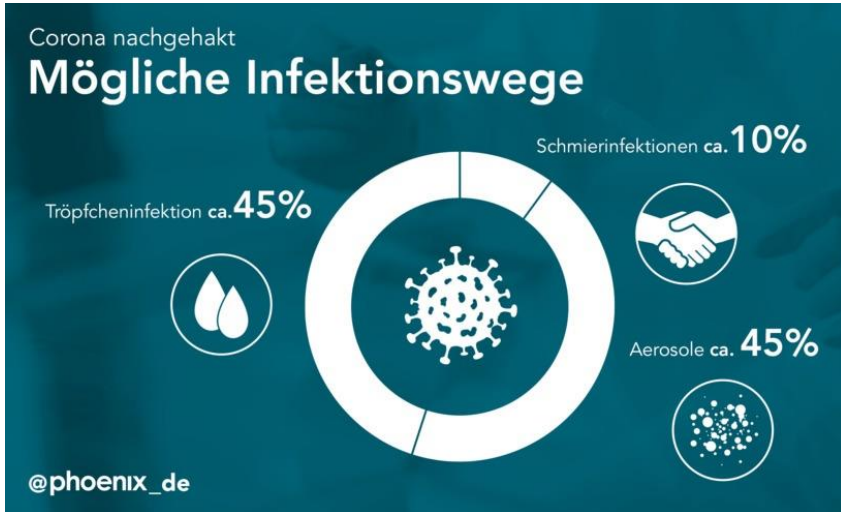
14 Tage Prävalenz/100.000 Einwohner
(=Neuerkrankungen)

2020-10-02



Bestätigte Fälle/100.000 Einwohner
(=Gesamt-Erkrankungen)

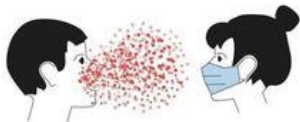
Ansteckung für CoV-Sars 2a



Verringert das Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes (MNS) das Ansteckungsrisiko?

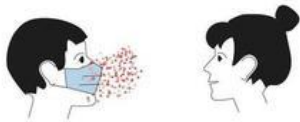


Durch Tröpfchen, die man z.B. beim Sprechen, Husten oder Niesen ausstößt, können Viren übertragen werden.



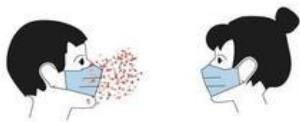
Selbstschutz

Je nach Qualität können Masken bei exakter Anwendung einen Teil der Tröpfchen abfangen.



Fremdschutz

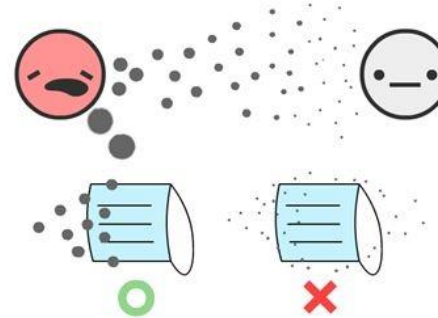
Eine Studie belegt einen bis zu 90%-igen Schutz vor direkter Ansteckung beim Tragen von MNS.



Vorsorgliches Tragen eines MNS hilft, das Übertragungsrisiko zu vermindern. Andere Maßnahmen wie Abstand halten und Handhygiene werden dadurch nicht ersetzt.

• Hauptsächlich Atemluft

- Tröpfchen (45%)
- Aerosole (45%)



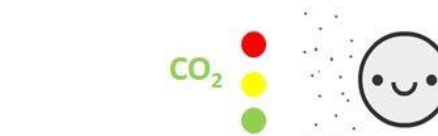
Große Tropfen fallen zu Boden (Abstand), mittlere Tröpfchen werden beim Wegfliegen durch Verdunstung kleiner (Aerosole).



Masken halten größere Tröpfchen besser auf, kleinere schlechter.



Deshalb sind Masken weniger gut dazu geeignet, sich vor einer Erkrankung zu schützen.

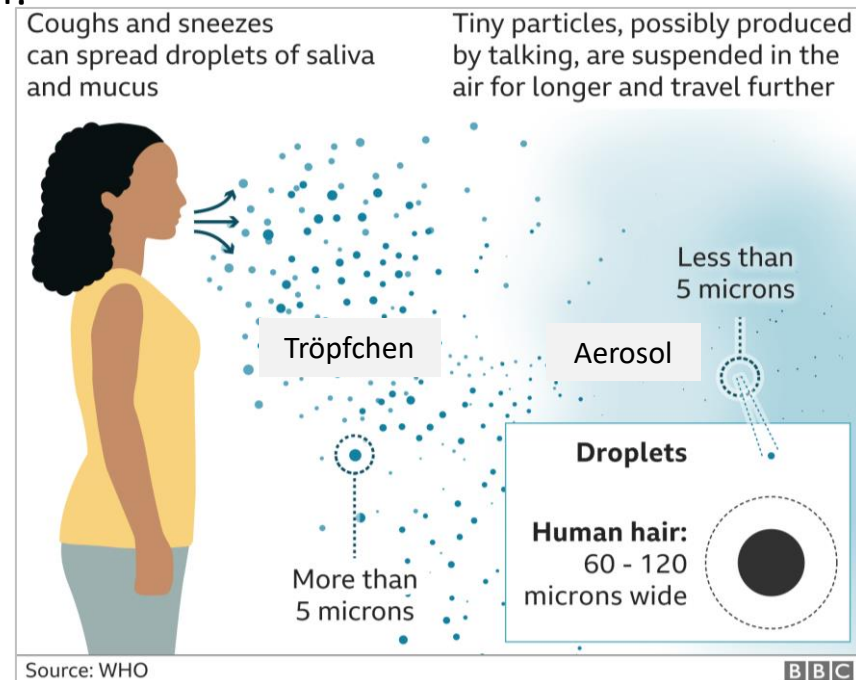


Aber effektiv dabei, dir zu helfen, andere vor einer Ansteckung zu schützen.

Eine CO₂-Ampel dagegen, kann dich vor möglichen Aerosolen warnen.

..doch eher die Aerosole..?

- Daten aus Infektionsgeschehen auf Kreuzfahrtschiffen:
 - Bis zu 70% Infektionen über Aerosole
 - Weiterverbreitung, auch wenn nur 15 min. direkter Kontakt zu Fremdpersonen
 - 40% der Infektionen über längere Strecke (als 2 m) → Aerosole?
- Aerosole
 - werden durch Luftzug/Klima verteilt, infektiös über längere Zeit
 - reichern sich mit der Zeit in Innenräumen an!
 - **Besondere Gefahr in Innenräumen**
 - Besondere Gefahr bei Sprache/Gesang (!)
(leiser sprechen macht weniger Aerosol)
 - Sinkgeschwindigkeit 10 cm/Stunde
- Praktische Konsequenzen:
 - Regelmäßige Lüftung
 - Gefahr bei zirkulierenden Klimaanlage (!)
 - **CO2-Sensoren (Ampel-Funktion)**



Die CO2-Ampel

- CO2-kommt aus der Ausatemluft
- CO2-Sensoren sind kostengünstig (ab ca. 100 EUR)
- Grenzwert 1000 ppm
 - ca. 2% der Raumluft ist ausgeatmete Luft (mindestens 1x Lungenkontakt)
 - Jeder 50. Atemzug ist ausgeatmete Luft (mit Aerosolen)
 - 1000 – 2000 ppm → **bedenklich**
 - >2000 ppm → **inakzeptabel**



Einfluß der Lüftungstechnik

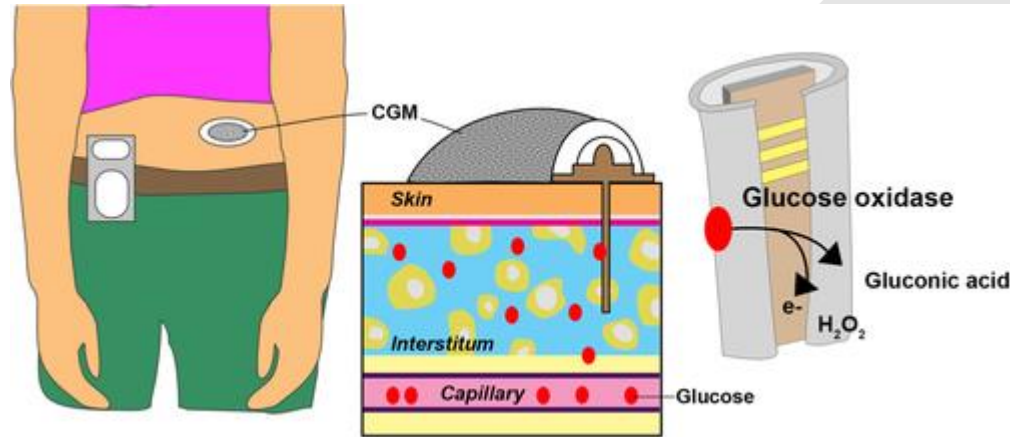


HI und COVID-19 (Empfehlungen)

- kein erhöhtes Risiko, an COVID-19 zu erkranken.
- HI kein Risikofaktor für einen schwereren Verlauf von COVID-19
- Kinder häufig milde (asymptomatische) Verläufe von COVID-19, auch mit HI
- geltende Empfehlungen der Gesundheitsbehörden und des RKI befolgen.
- Besondere Vorsicht:
 - Kinder mit die signifikanter neurologische Beeinträchtigung
 - chronischer Aspiration oder andere Lungenprobleme
 - andere Erkrankungen, mit komplexen medizinischen Problemen
- Bei COVID-19 Erkrankung:
 - nicht mit starken gastrointestinalen Symptomen verbunden, essen und zu trinken weiter möglich.
 - Ggf. großzügige Gabe von Fiebersenkern hilfreich für Appetit bzw. Nahrungs-/Flüssigkeitsaufnahme
 - Kontinuierliche Überwachung der BZ.
 - HI kein Anlass zu einem abweichenden Vorgehen (wie bei anderen Kindern auch)
- Indikation zur stationären Behandlung eher zurückhaltend (Absprache mit behandelndem Spezialisten)
- **Bei akuten, schweren, klinisch symptomatischen Unterzuckerungen sollte, die stationäre Aufnahme in der nächsten Kinderklinik erfolgen.**

Neues zu HI

CGM bei Patienten mit HI



- Attraktiv zur Kontrolle d. BZ (Nacht!)
- Kontinuierliche Messung, Remote-Reporting (Eltern) möglich
- Ziel bei HI: Entdeckung von Hypoglykämien
- ABER: Gebaut für Diabetes, Qualitätsoptimum bei 100-300 mg/dl.

Verfügbare CGM-Geräte

Continuous glucose monitoring for hypoglycaemia in children: Perspectives in 2020

Chris Worth , Mark Dunne, Arunabha Ghosh, Simon Harper, Indraneel Banerjee

	Dexcom G6	Freestyle Libre	Medtronic guardian	Medtrum A6
Calibrations	None	None	2/d (min)	2/d (min)
Warmup	2 h	1 h	2 h	2 h
Wear length	10 d	14 d	7 d	14 d
MARD	9%	11%	9%	9%
Low alarms?	Yes	No	Yes	Yes
Age limit	2 y +	4 y +	14 y +	2 y +

MARD = Mean Absolute Relative Difference (Mass für Richtigkeit und Präzision d. Werte)
< 7,5% = > 90% der Werte sind richtig

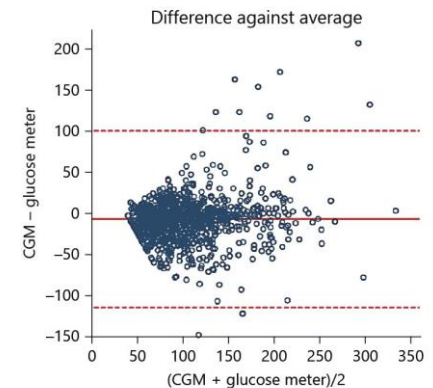
Wie gut misst ein CGM



- ...kommt immer 20 min. zu spät ☹️ (misst den BZ „von vor 20 min“)
- Hypoglykämie-Erkennung (aus Zulassungsstudien)
 - Falsch positiven-Rate: 60% (60% der Hypo's waren keine)
 - Falsch negativ-Rate: 33% (33% der Hypo's wurden nicht entdeckt)

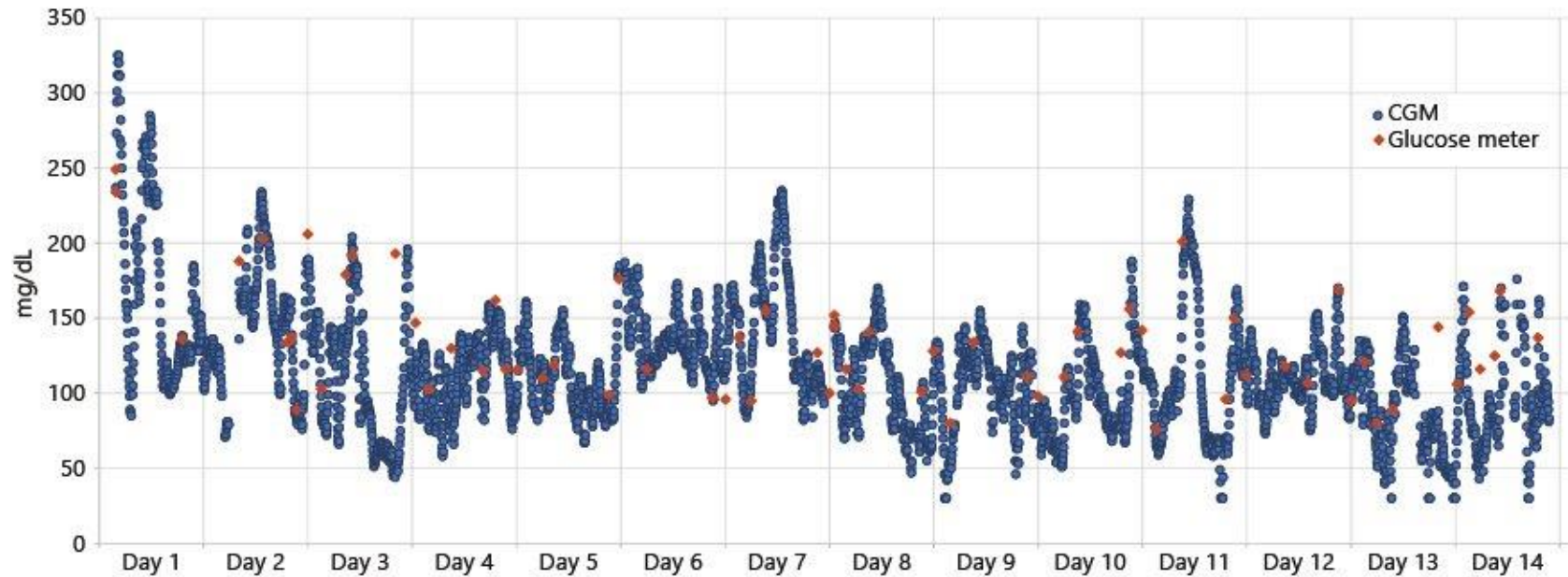
	True positive	False negative	True negative	False positive	Sensitivity, %	Specificity, %	PPV, %	NPV, %
Hypoglycemia <70 mg/dL (<3.9 mmol/L)	178	29	772	176	86.1 (81.7, 89.7)	80.7 (71.6, 87.4)	50.28	96.40
Severe hypoglycemia <54 mg/dL (<3.0 mmol/L)	18	9	1,024	104	66.2 (42.6, 83.9)	91.9 (86.3, 95.3)	14.75	99.13
Hyperglycemia >180 mg/dL (>10.0 mmol/L)	56	24	1,053	22	70.0 (58.7, 79.2)	97.7 (95.9, 98.7)	71.79	97.78

Sensitivity and specificity were calculated using GEE, generalized estimating equations. Data in parentheses are 95% confidence intervals.



Continuous Glucose Monitoring Systems: Are They Useful for Evaluating Glycemic Control in Children with Hyperinsulinism?

Arpana Rayannavar^a Okan U. Elci^{c,d} Lauren Mitteer^a Diva D. De León^{a,b}





- Kalibrationen überlegt durchführen
 - Nicht bei stark steigender oder fallender Glukose (z.B. vor dem Essen)
 - Nicht „zu oft“ kalibrieren (bringt den Algorithmus durcheinander)
- Beurteilung der Messwerte
 - “vielleicht besser als BZ“..? (Gewebe ist, was zählt)
 - Fehler wird bei tiefen Werten größer (!)

Zukunftsaussichten (CGM)

- Kleinere und länger haltbare Geräte
- Bessere Genauigkeit bei tiefen BZ
- „Selbstlernende Algorithmen“ verbessern und individualisieren das Ergebnis (Hypoglykämie mit > 90% richtig erkennen)



Freestyle Libre 3



Neues zu Ess-/Fütterstörung

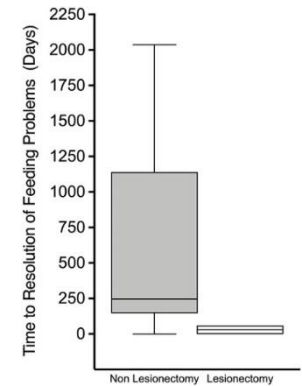
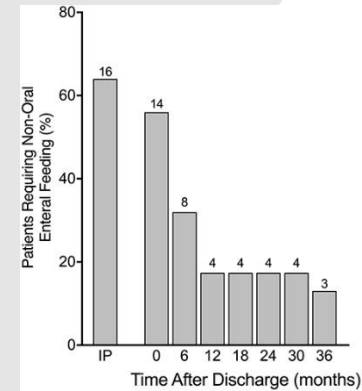
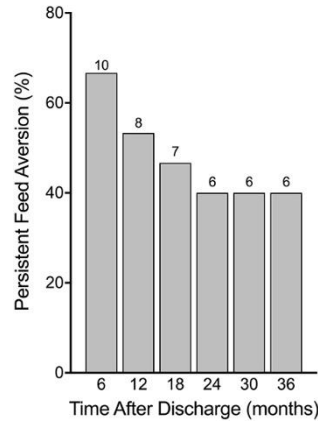
Delayed Resolution of Feeding Problems in Patients With Congenital Hyperinsulinism

Chris Worth^{1*}, Caroline Hall², Sarah Wilson³, Niamh Gilligan³, Elaine O'Shea¹, Maria Salomon-Estebanez¹, Mark Dunne³ and Indraneel Banerjee^{1,3}

Pediatric Diabetes. 2020;21:441-455.

138 Patienten, 18% (25) mit Ess-Problemen,
24% (6) fokal [4erfolgreich operiert],
76% (113) diffus. (8x OP, 8x neurol. Probleme, 4x schwer)

Ess-/Fütterstörung	N	%
Erbrechen (20) 80%	20	80%
Abneigung/Vermeidung	17	68%
Saugstörung	6	24%
Schluckstörung	2	8%




- Erbrechen bessert sich schnell (2-3 Mon.)
- Vermeidung bessert sich langsam (2-3 Jahre)

Sondenernährte Kinder erholen sich schneller von Fütterstörung...

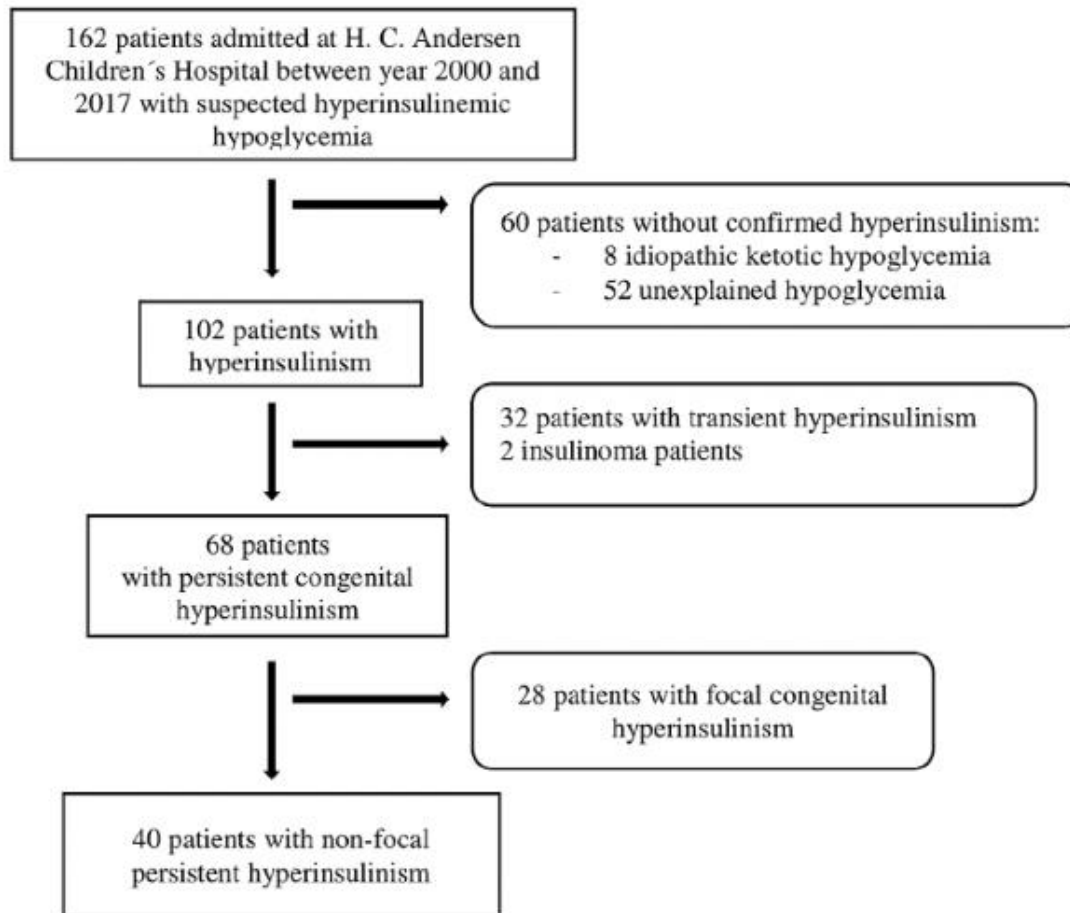
Neues zu.. Diffusem HI

The difficult management of persistent, non-focal congenital hyperinsulinism: A retrospective review from a single, tertiary center

Amalie G. Rasmussen^{1,2} | Maria Melikian³ | Evgenia Globa⁴ |
Sönke Detlefsen^{2,5,6} | Lars Rasmussen^{5,7} | Henrik Petersen⁸ | Klaus Brusgaard⁹ |
Annett H. Rasmussen¹ | Michael B. Mortensen^{5,7} | Henrik T. Christesen^{1,2,5} 

„Typische“ Verteilung von Fällen

- 53% mit genetischer Ursache
- 52% schwere Formen (BZ < 1,5 mmol/l (27 mg/dl); Glukosebedarf > 15 mg/kg/min)
- 43% Z.n. Pankreas-OP (N=17)



- 45% (18) Monotherapie
 - Diazoxid oder Octreotid
- 55% Mehrfachtherapie
 - Meist Diazoxid + Octreotid (ggf. + Glukose), max. 5 Medikamente
- Diazoxid Non-Responder
 - 28/36 Pat. (78%)
 - 88% der Pat. mit K-ATP-Kanal-Mutationen

Nebenwirkungen Diazoxid


- Hypertrichose 67% (Mittlere Dosis 10 mg/kg/d)
- Ödeme 27%
- 2 Patienten mit schwerer Thrombopenie
- 1 Patient (sehr schwerer HI) mit Kardiomyopathie, beginnendem Herzversagen

- Hypoglykämie-Kontrolle nach 3-4 Jahren
 - Gut 65%
 - Mittel
 - Schlecht 18%
 - Sondenernährung 8%
 - Entwicklungsprobleme 38%
 - Abhängig von Schweregrad des HI (nicht der Therapie)



- Mehrzahl der Patienten braucht >1 Medikament
- Etwa 50% der diffusen Fälle operiert
 - $\frac{3}{4}$ der operierten brauchen weiter Medikamente
- Etwa 1/5 der Pat. in Remission (ohne Behandlung)
- 4 Patienten (10%) mit Genetik wie bei fokaler Form (!!)
- Spontane Remission bei:
 - Patienten ohne genetische Ursache, Manifestation > 3 Mon.
- Neurologische Schäden
 - BZ <1 mmol/l (<20 mg/dl)
 - >4 Tage Verzögerung bis Behandlung im erfahrenen Zentrum

...dran denken...!

- Größte Gefahr für ZNS-Schäden ist vor der ersten BZ-Messung
- „Awareness“ bei Geburtseinrichtungen
- Feste BZ-Kontrollen postnatal (?)
- Poster verteilen... 

- Poster erhältlich über:
Kongenitaler Hyperinsulinismus e.V.
(www.hyperinsulinismus.de)

ANZEICHEN UND SYMPTOME EINER HYPOGLYKÄMIE


Medizinische Fachkräfte sollten bei der Betreuung von Neugeborenen die Möglichkeit einer Hypoglykämie in Betracht ziehen, wenn ihnen folgende Anzeichen und Symptome auffallen:

- Bläuliche oder fahle Haut
- Atemprobleme, wie beispielsweise Atemstillstand (Apnoe), Hecheln oder Stöhnen
- Reizbarkeit, häufig gefolgt von Teilnahmslosigkeit
- Lockere oder erschlaffte Muskeln
- Appetitlosigkeit oder Erbrechen
- Probleme bei der Aufrechterhaltung der Körpertemperatur
- Zittern, Schwindel, Schwitzen oder Krämpfe



Die wichtigsten Kriterien für die Feststellung einer **Hypoglykämie**:

- Eine wiederkehrende Hypoglykämie bei Neugeborenen, Kleinkindern und Kindern ist kein normaler Zustand. Bei gesunden Neugeborenen fällt der Blutzuckerwert bei einem Abfall des Blutzuckerspiegels für gewöhnlich nicht unter 50mg/dl (2,7 mmol/L). Neugeborene und Kleinkinder mit einem Blutzuckerspiegel unter 50 (2,7 mmol/l) oder bei denen der Blutzuckerspiegel unter die für Neugeborene übliche vorübergehende Untergrenze fällt, sollten untersucht werden.
- Durch einen niedrigen Blutzuckerspiegel gefährdete Kleinkinder müssen in geeigneter Weise klinisch überwacht werden, um einen normalen Blutzuckerspiegel aufrechtzuerhalten, bis mit einem üblichen, altersentsprechenden Ernährungsplan eine Euglykämie (normaler Blutzuckerwert) erreicht ist und aufrechterhalten werden kann. Für den Umgang mit den grundlegenden Ursachen für die Hypoglykämie müssen diese Babies einen Fastentest bestehen oder einen Diagnose- und Verhaltensplan erhalten, bevor sie nach Hause entlassen werden.
- Neugeborene, die Anzeichen und Symptome einer Hypoglykämie zeigen, müssen auf Hypoglykämie untersucht und eingestellt werden, selbst wenn keine Risikofaktoren bekannt sind, um Hirnschäden und eine Todesfolge zu verhindern.
- Krämpfe bei Neugeborenen unterscheiden sich sehr stark von Krämpfen bei älteren Babies, Kindern und Erwachsenen. Medizinische Fachkräfte sollten bei der Betreuung von Neugeborenen mit dem Auftreten von Krämpfen bei Neugeborenen vertraut sein. Bei erstmalig auftretenden Krämpfen sollte auch der Blutzuckerspiegel gemessen werden.

Kongenitaler Hyperinsulinismus e.V.
www.hyperinsulinismus.de
+49 (0)176 92448289

 Kongenitaler Hyperinsulinismus e.V.



 Congenital Hyperinsulinism
 @congenitalhi
 @chi_hypoglycemia

 **CHI** Congenital
Hyperinsulinism
International
www.congenitalhi.org

- Sirolimus
- RZ358 (Insulin-Rezeptor Blocker)
- Dasiglucagon (stabile Glukagonlösung)



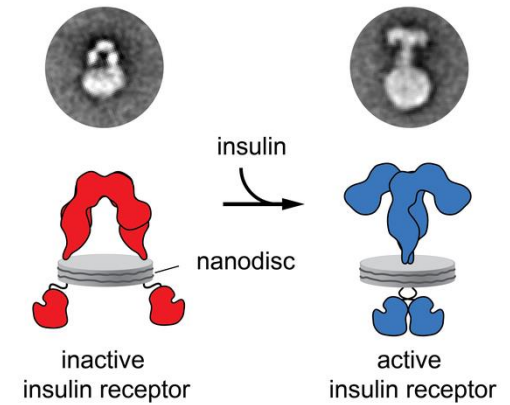
- Hemmung der *aktivsten* Eiweißsynthese in den Zellen
- Bei HI teilweise Hemmung der Insulinbildung in der Bauchspeicheldrüse
- Unterschiedliche Informationen
 - Nebenwirkungen (teilw. schwer, unklar wie häufig)
 - Ansprechen / Wirksamkeit
- Aktuell nur in klinischen Studien empfohlen



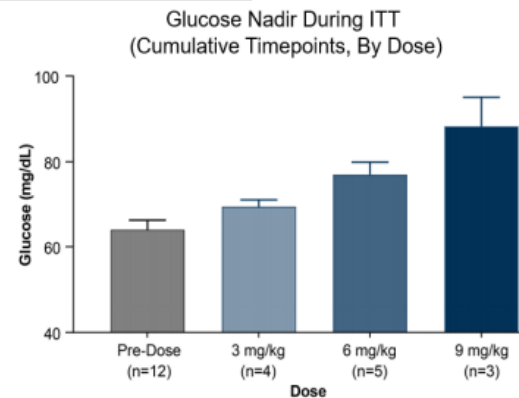
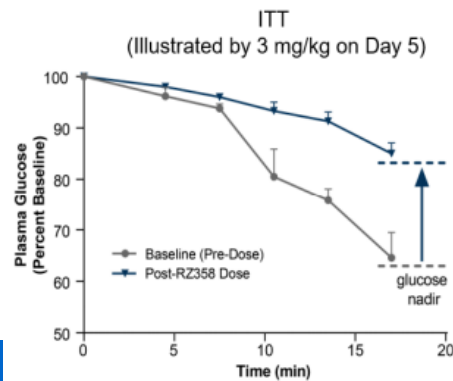
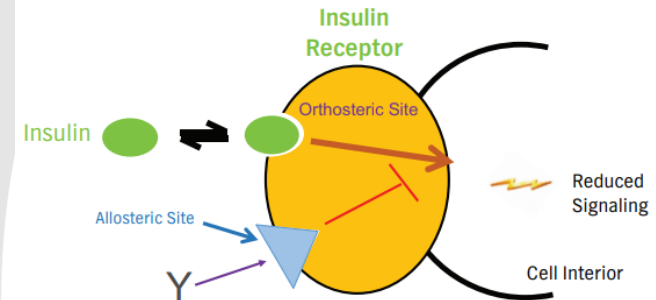
- Natürlicher Gegenspieler des Insulin
 - Hormon der Bauchspeicheldrüse (alpha-Zellen)
- Wichtige Rolle bei Stabilisierung des BZ initial
 - Probleme mit Kristallbildung (Wechselwirkung, haftet an Oberflächen)
 - Haltbarkeit
 - (Fast) nur in der Klinik einsetzbar
- Neue Präparationen
 - Dasiglukagon
 - stabil und ohne bisherige Probleme,
 - Klinische Studien laufen (K. Mohnike)
 - Aufwändige Protokolle, Weiterbehandlung?
 - Hoffnung auf einfacheren und außerklinischen Einsatz...

- Rezolute RZ358

- Verhindert die Umformung in die aktive Form
- Blockiert die Insulinwirkung an den Zielzellen
- Neues Prinzip der Therapie
- Effekt unabhängig von Form und Ursache des HI
- Klinische Studie (aufwändig) läuft (K. Mohnike)



© 2018 Gutmann et al.



...Ansprechpartner für Probleme und Fragen:

O. Blankenstein, Berlin; oliver.blankenstein@charite.de

P. Kühnen, Berlin; peter.kuehnen@charite.de

...andere Probleme nicht vergessen...

