



Selbsthilfegruppe Insulinpumpenträger
21.07.2020, München online

Hypoglykämien und nasales Glukagon

Prof. Dr. med. Rüdiger Landgraf

München



Definition einer Hypoglykämie

Jede Plasma-(Blut-)Glukose
unter 50 mg/dl (2,8 mmol/l) mit
und ohne Symptome
bezeichnet man als
Hypoglykämie

Leichte Hypoglykämie:

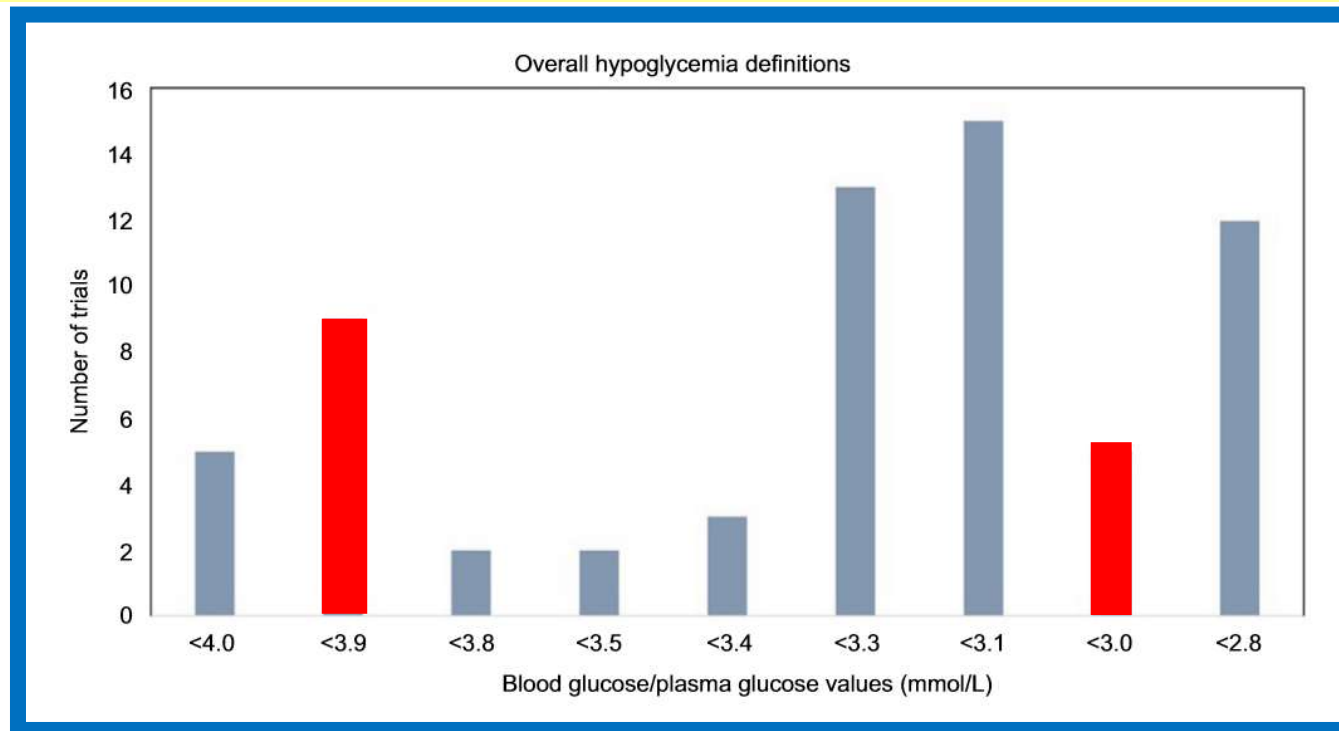
Selbsthilfe möglich

Schwere Hypoglykämie:

Fremdhilfe nötig

Hypoglykämien: Review über die Definitionen, die in klinischen Studien zu Antidiabtika verwendet werden

Balijepalli C et al. Clin Epidemiol 2017;9 291–296



Klassifikation der Hypoglykämie und Grenzwerte

American Diabetes Association. Diabetes Care. 2017;40(Suppl 1):S48–S56
International Hypoglycaemia Study Group. Diabetes Care. 2017;40(1):155–157

Plasmaglukosespiegel Grad

≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l)	1	Grenzwert* So niedrig, dass die Zufuhr von schnell resorbierbaren Kohlenhydraten angezeigt ist.
< 54 mg/dl ($< 3,0$ mmol/l)	2	Klinisch relevante Hypoglykämie** Schwelle für neuroglykopenische Symptome. Sofortiges Handeln erforderlich, um Hypoglykämie zu behandeln.
Kein spezifizierter Grenzwert	3	Schwere Hypoglykämie*** Schwere kognitive Beeinträchtigung, die einer Fremdhilfe bedarf.

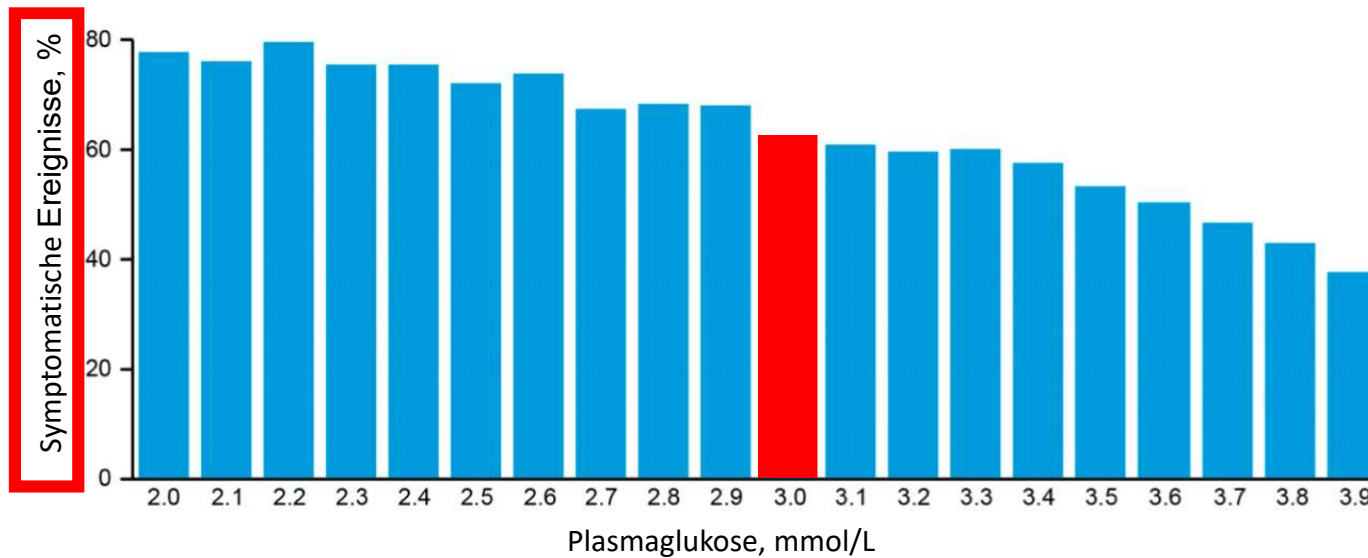
* Dieser Wert muss nicht in klinischen Studien gemeldet werden, es sei denn, dass dies abhängig ist vom Studienzweck

** Dieser Wert muss dokumentiert und gemeldet werden

*** Alle Zustände einer abnormal niedrigen Plasma-/Gewebe-Glukose-Konzentration, die für den Patienten potentiellen Schaden bedeuten

Aktuelle Definition von Hypoglykämien in klinischen Studien. Konsentiert von ADA/EASD: Symptome!

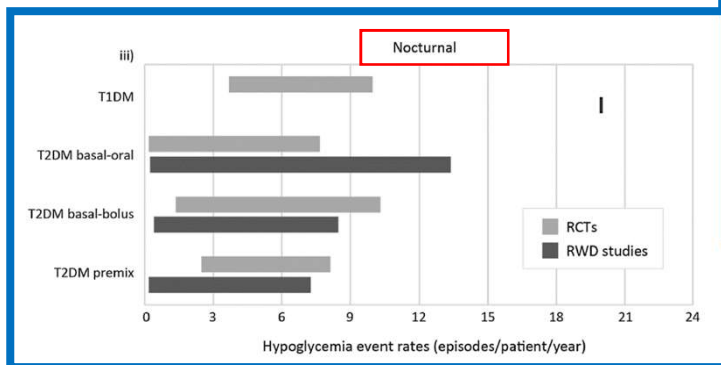
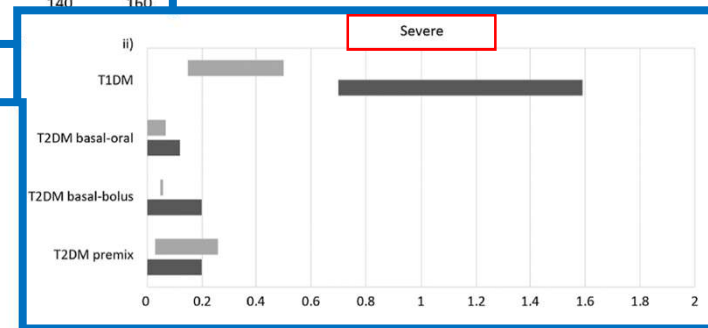
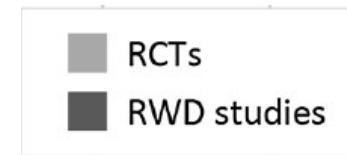
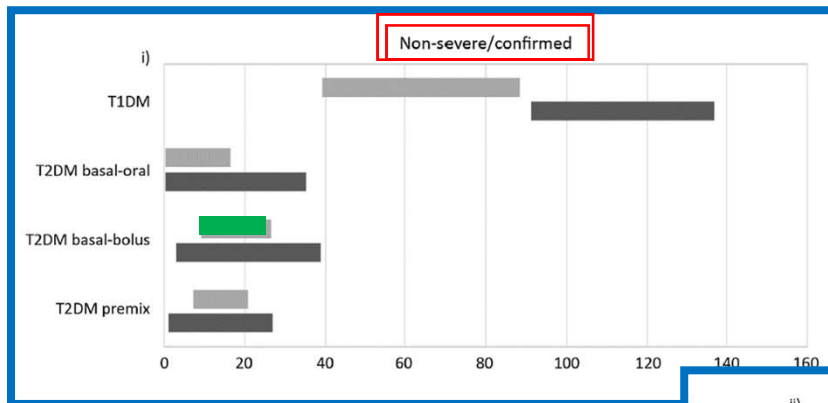
Heller SR et al. Diabetes Care 2020;43:398–404



Data from the SWITCH 2- Study : n=721, type 2 diabetes

Hypoglykämieraten: Vergleich zwischen Real World Daten (RWD) und RCTs bei Insulin- therapierten Menschen mit Diabetes

Elliott L et al. Diabetes Ther 2016 DOI 10.1007/s13300-016-0157-z



Hypoglycemia rates (episodes/pat/yr)

Hypoglycemia event rates (episodes/patient/year)

Hypoglykämie-Symptome

Autonom	Neuroglykopenisch	Unspezifisch
Schwitzen	Verwirrung	Übelkeit
Herzklopfen	Benommenheit	Schwindel
Tachykardie	Sprachstörungen	Kopfschmerzen
Tremor	Sehstörungen	
Hunger	Koordinationsstörungen, Paresen	
	Atypisches Verhalten	
	Psychotische oder delirante Zustände	
	Krampfanfälle	
	Koma	

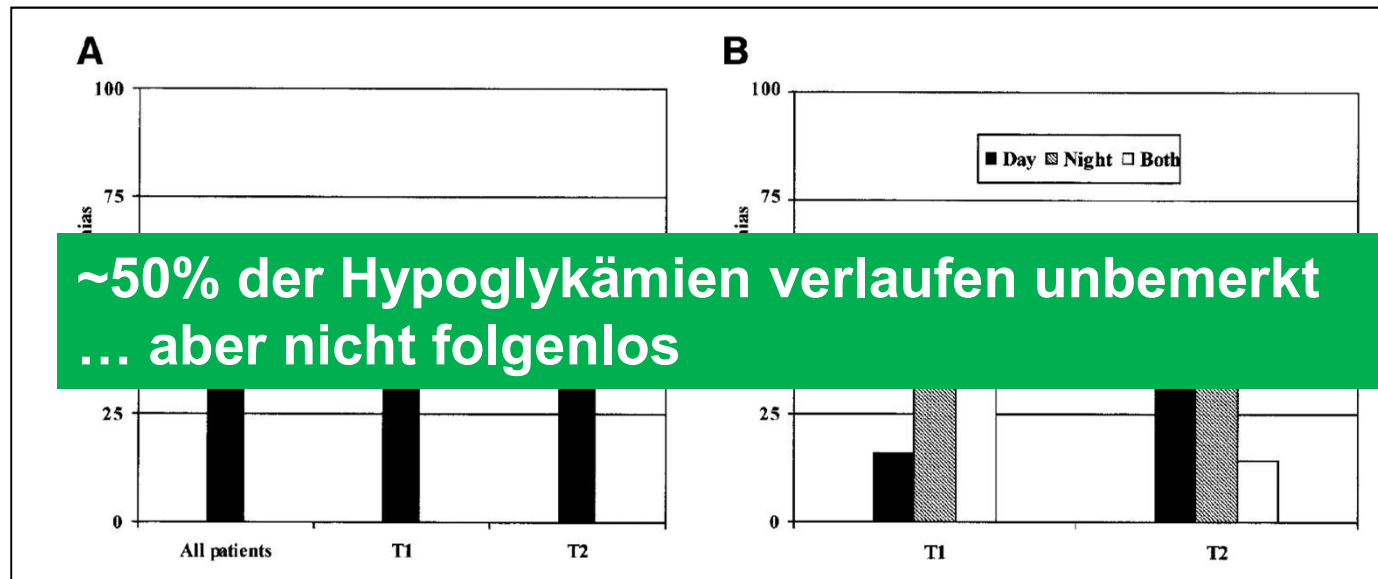
Hypoglykämien sind häufig asymptomatisch oder atypisch und werden deshalb häufig nicht diagnostiziert.

Pseudohypoglykämie

- Ein Ereignis mit typischen Symptomen einer Hypoglykämie, aber einer Plasmaglukose >70 mg/dl ($>3,9$ mmol/l).
- Dieses Phänomen findet man häufig bei Menschen mit schlecht eingestelltem Diabetes, der durch therapeutische Interventionen besser wird.

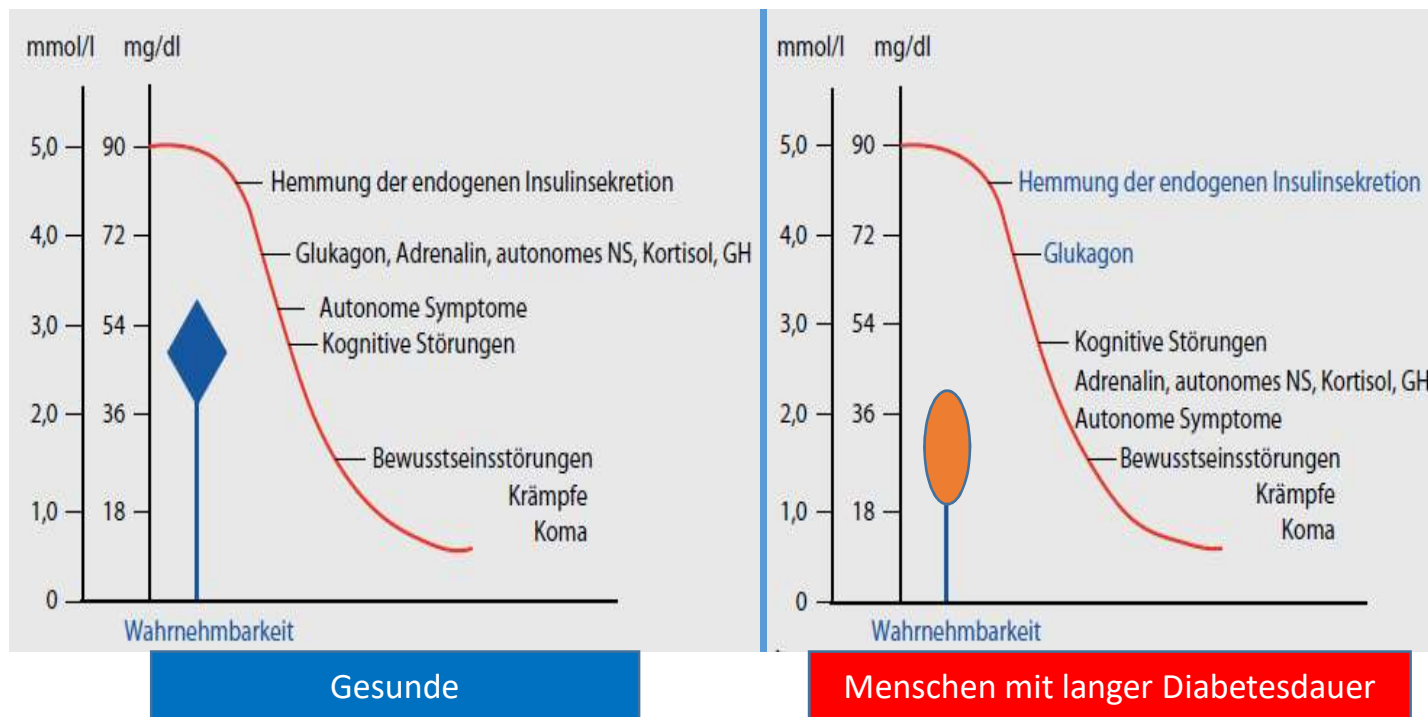
Nicht wahrgenommene Hypoglykämien bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes (CGM-Daten)

Chica A et al. Diabetes Care 2003;26:1153-1157



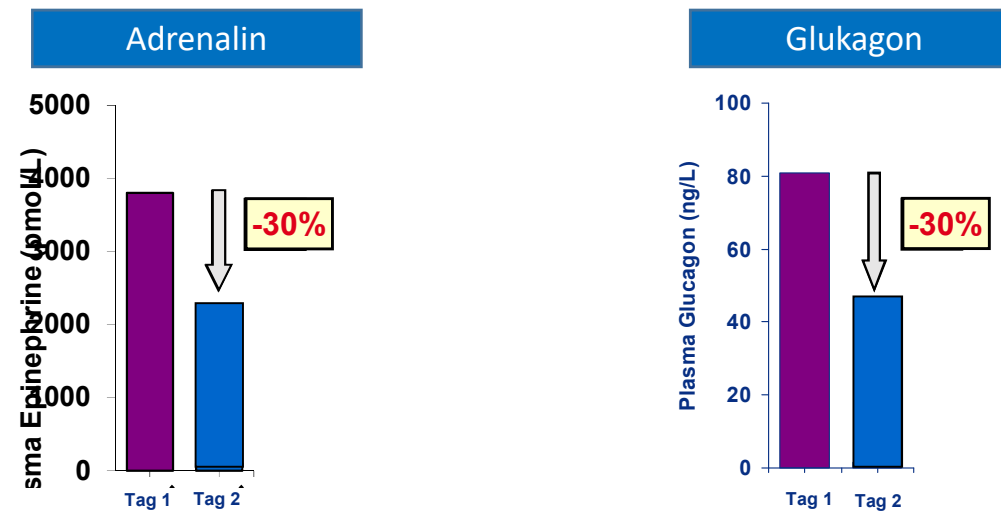
Hypoglykämieabwehr und Symptomatologie

Kern W. Diabetologe 2011; 7:515-526



Jede Hypoglykämie verschlechtert die Gegenregulations-Mechanismen für nachfolgende Hypoglykämien

Davis SN et al. Diabetes 2009; 58: 701-709



Tag 1: Gegenregulation in einer Insulin-induzierten Hypoglykämie ohne vorhergehende Hypoglykämie

Tag 2: Gegenregulation in einer Insulin-induzierten Hypoglykämie nach einer Hypoglykämie am Vortag

Mangelnde Wahrnehmung nächtlicher Hypoglykämien bei T1DM: HypoAna Trial

Agesen RM et al. Diabetes Technol Ther 2018;20:247-256

- 53 Patienten mit T1DM; Alter 55,6 Jahre; Diabetesdauer 29,1 Jahre; HbA1c 7,9%
- In 98% reduzierte oder fehlende Hypo-Wahrnehmung
- Blinded CGM 4 x 3 Tage; Hypo-Grenzwerte <70 mg/dl bzw. <54 mg/dl über 15 Minuten
- Nachtperiode definiert als 23:00 – 07:00 (8h)

	CGM, n=53			SMBG, n=114 ^a		
	Total (E/Y)	RRR (%) with analogs (95% CI)	ARR (E/Y) with analogs ^b	Total (E/Y)	RRR (%) with analogs (95% CI)	ARR (E/Y) with analogs ^b
All-day (24-h) hypoglycemia	213	20 (0 to 40)		56	6 (2 to 10)	
Daytime hypoglycemia	140	0 (-40 to 30)		43	1 (-4 to 5)	
Nocturnal hypoglycemia	73	40 (20 to 60)	47	9	39 (32 to 46)	4.2
Asymptomatic	52	40 (0 to 70)	36	3	28 (14 to 39)	1.1

^aResults from Agesen et al.⁶

^bOnly significant values are presented.

ARR, absolute risk reduction; E/Y, episodes/patient-year; RRR, relative risk reduction; SMBG, self-monitoring of blood glucose.

Asymptomatische Hypoglykämien bei Menschen mit Typ-1-Diabetes: Inzidenz und Risikofaktoren

Henriksen MM et al. Diabetic Med 2019;36:62–69

Menschen mit Typ-1-Diabetes (n=153) beteiligten sich an einer 6-tägigen CGM-Studie und dokumentierten Hypo-Symptomen.

Hypoglykämien wurden definiert durch einen interstitielle Glukose ≤ 3.9 mmol/l ($IG_{3.9}$) oder ≤ 3.0 mmol/l ($IG_{3.00}$) für ≥ 15 min, und wurden als asymptomatisch betrachtet, wenn die Patienten keine Symptome berichteten.

Asymptomatic hypoglycaemia	Total	Daytime	Nocturnal
Interstit. Glukose 3,9 mmol/l 70 mg/dl			
One or more episodes (%)	77	68	49
Time with IG ≤ 3.9 mmol/l (h/person-week)	7.9 \pm 10.4*; 3.8 (11.6) [†]	4.1 \pm 6.0*; 2.1 (5.9) [†]	3.8 \pm 6.5*; 0.0 (6.1) [†]
Rate (episodes/person-week)	4.3 \pm 4.2*; 3.0 (6.2) [†]	3.1 \pm 3.4*; 2.0 (5.2) [†]	1.2 \pm 1.7*; 0.0 (2.0) [†]
Interstit. Glukose 3,0 mmol/l 54 mg/dl			
One or more episodes (%)	52	39	32
Time with IG ≤ 3.0 mmol/l (h/person-week)	3.0 \pm 6.0*; 0.4 (3.5) [†]	1.3 \pm 2.9*; 0.0 (1.2) [†]	1.7 \pm 4.3*; 0.0 (1.6) [†]
Rate (episodes/person-week)	1.8 \pm 2.7*; 1.0 (2.3) [†]	1.1 \pm 1.9*; 0.0 (1.2) [†]	0.7 \pm 1.4* 0.0 (1.1) [†]
Interstit. Glukose 2,2 mmol/l 40 mg/dl			
One or more episodes (%)	24	16	15
Time with IG ≤ 2.2 mmol/l (h/person-week)	1.0 \pm 2.9*; 0.0 (0.0) [†]	0.3 \pm 1.0*; 0.0 (0.0) [†]	0.7 \pm 2.5*; 0.0 (0.0) [†]
Rate (episodes/person-week)	0.6 \pm 1.3*; 0.0 (0.0) [†]	0.3 \pm 0.8*; 0.0 (0.0) [†]	0.3 \pm 0.8*; 0.0 (0.0) [†]

Values are given as percentage except *mean \pm SD or [†]median (IQR).
Daytime was defined as 7:00 AM to 11:00 PM.
IG, interstitial glucose.

Multivariate Analyse:

- Reduzierte Hypo-Wahrnehmung war positiv assoziiert mit asymptomatischen Hypos (besonders nächtl. Hypos) und negativ mit symptomatischen Hypos.
- Hohe Insulindosen waren assoziiert mit einem höheren Risiko für asymptomatische und symptomatische Hypos.
- Niedriges HbA1c und lange Diabetesdauer waren Risikofaktoren nur für symptomatische Hypos.

Ursachen für Hypoglykämien

Hypo - Ursachen bei Menschen mit Diabetes

mod. Umpierrez G, Korytkowski M. Nat Rev Endocrinol. 2016 Feb 19. doi: 10.1038/nrendo

- Unzureichende Schulung der Patienten
- Inadäquate Therapie (Insulin, SHs, Glinide)
- Zu aggressive Therapie zur Erreichung eines möglicherweise „falschen“ Therapieziels
- Unzureichende Koordination von Nahrungszufuhr und Medikation
- Plötzliche Änderung der Ernährungsgewohnheiten
- Akuter Stopp von Nahrungszufuhr (enteral/parenteral) bei SHs und Insulin (z.B. stationär)
- **Polypharmazie, Pharmaka-Interaktionen**

Hypo- Ursachen bei Menschen mit Diabetes

- Sport
- Verminderte Insulin-Clearance
 - (Niereninsuffizienz, Hypothyreose)
- Verminderte hepatische und renale Glukoseproduktion
 - Leberinsuffizienz/Niereninsuffizienz (z.B.Sepsis)
- Mangelnde Therapie-Adhärenz

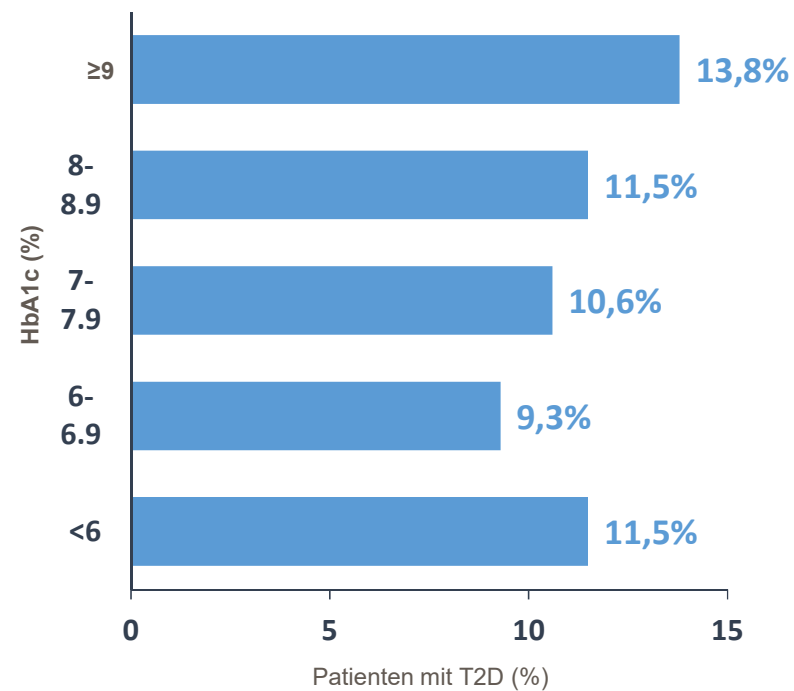
Hypo- Ursachen bei Menschen mit Diabetes

- **Rasche Reduktion einer längeren Steroidmedikation ohne Anpassung der antidiabetischen Therapie**
- **Steroid-induzierte Nebennierenrindeninsuffizienz**
- Mangel an kontrainsulinären Hormonen (insbesondere bei Typ-1-Diabetes in Kombination mit M. Addison)
- Gestörte Hypo-Wahrnehmung
- Kognitive Störungen
- Psychopathologische Störungen
- Angst vor Hyperglykämien (>Frauen)

Patienten mit T2D haben ein Risiko für schwere Hypoglykämien unabhängig vom HbA1c-Wert

Lipska KJ, et al. Diabetes Care. 2013;36:3535-3542

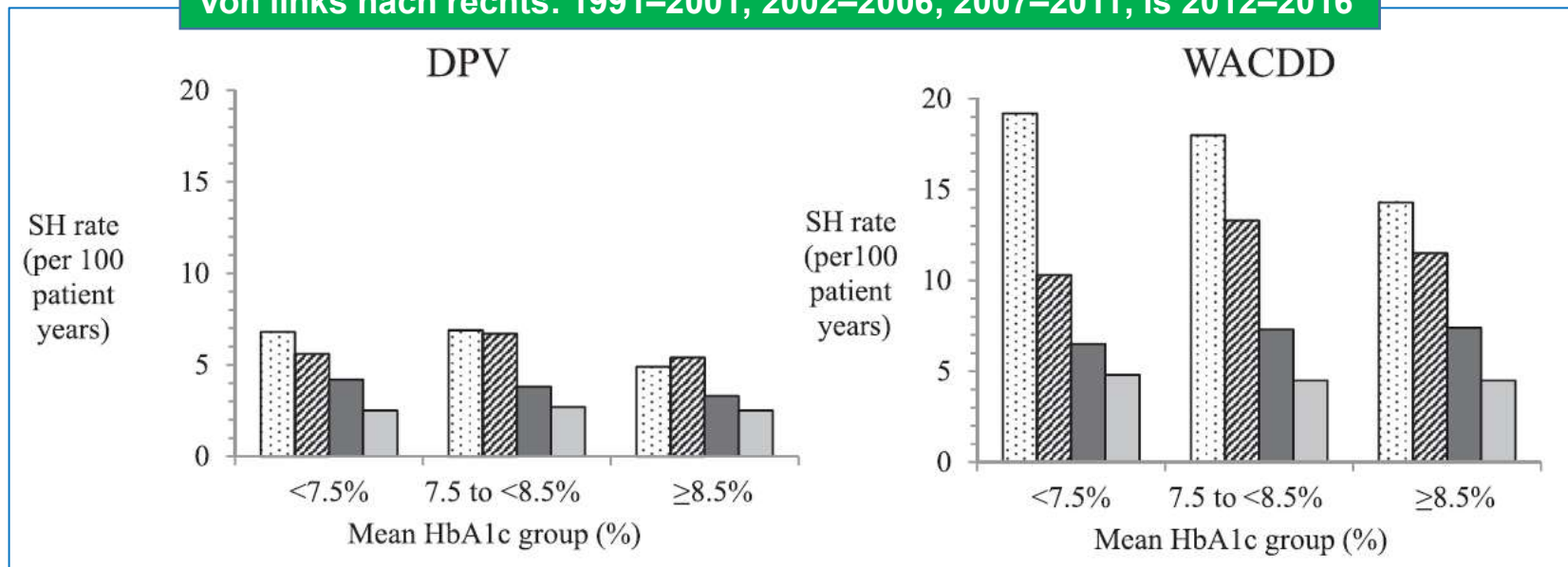
Patienten mit T2D, die ≥ 1 schwere Hypoglykämie im vergangenen Jahr angegeben haben:
DISTANCE Studie (N=9.094)



Decreasing Trends in Mean HbA1c Are Not Associated With Increasing Rates of Severe Hypoglycemia (SH) in Children: A Longitudinal Analysis of Two Contemporary Population-Based Pediatric Type 1 Diabetes Registries.

Haynes A et al. Diabetes Care 2019;42:1630–1636

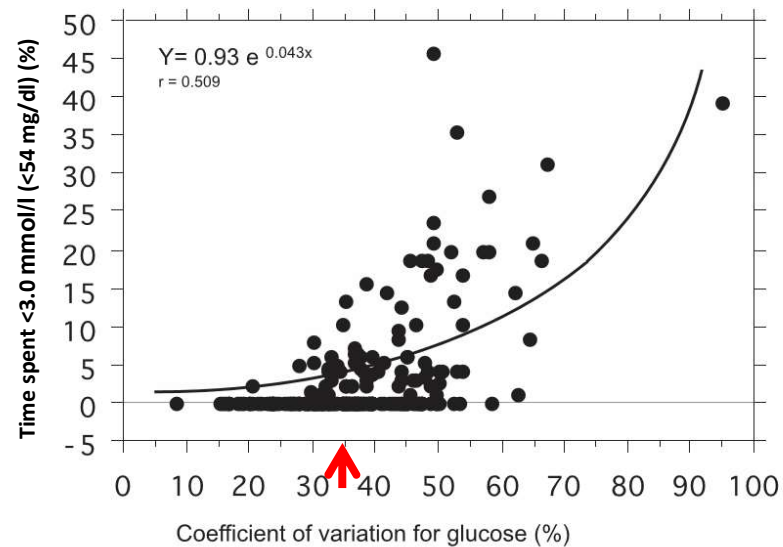
Von links nach rechts: 1991–2001; 2002–2006; 2007–2011; is 2012–2016



DPV = Population-based German/Austrian (Diabetes Patient History Documentation)
WACDD = Western Australian (Western Australian Children's Diabetes Database diabetes registries)

Der Beitrag der Glukose-Variabilität und der mittleren täglichen Plasmaglukose als Prädiktoren für Hypoglykämien bei Typ-1-Diabetes

Monnier L et al. Diabetes Care 2020; publ. online January 27



- Kurzzeitige Glukosevariabilität im Vergleich zur mittleren Glukose (i.e. %CV) erklärt mehr Hypoglykämien als die Glukose allein, wenn der Schwellenwert für Glucose 3.0 mmol/L.
- Das Hypoglykämie-Risiko wird reduziert , wenn die Glukosevariabilität (%CV) <34% ist.

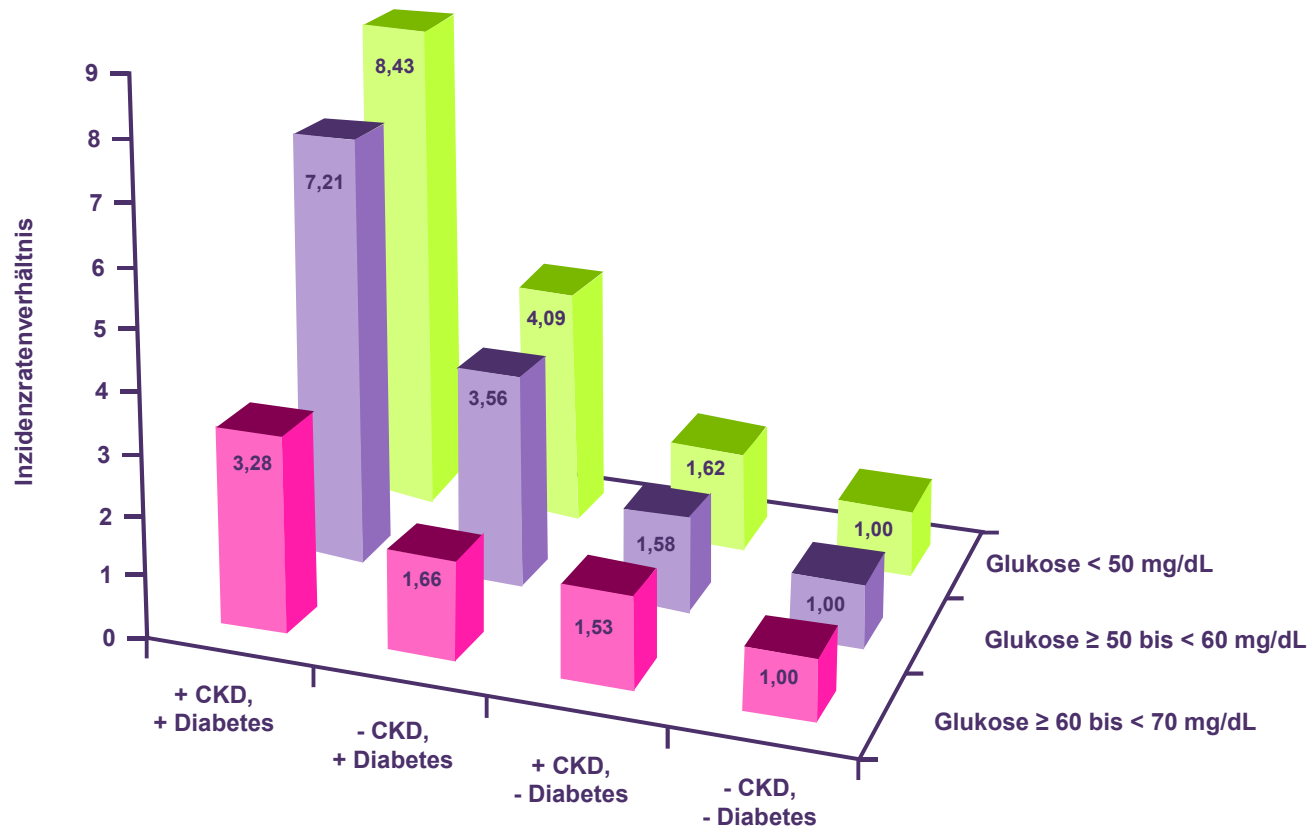
Insulin-Clearance

- Ca. 80-90% innerhalb weniger Minuten über die Leber
- 10-20% innerhalb längerer (?) Zeit über die Nieren
- 1-2% werden intakt über die Nieren ausgeschieden

Chronische Nierenerkrankung (CKD) (< 60 ml/min) erhöht das Hypoglykämierisiko

Mod. nach: Moen MF, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4:1121-7.

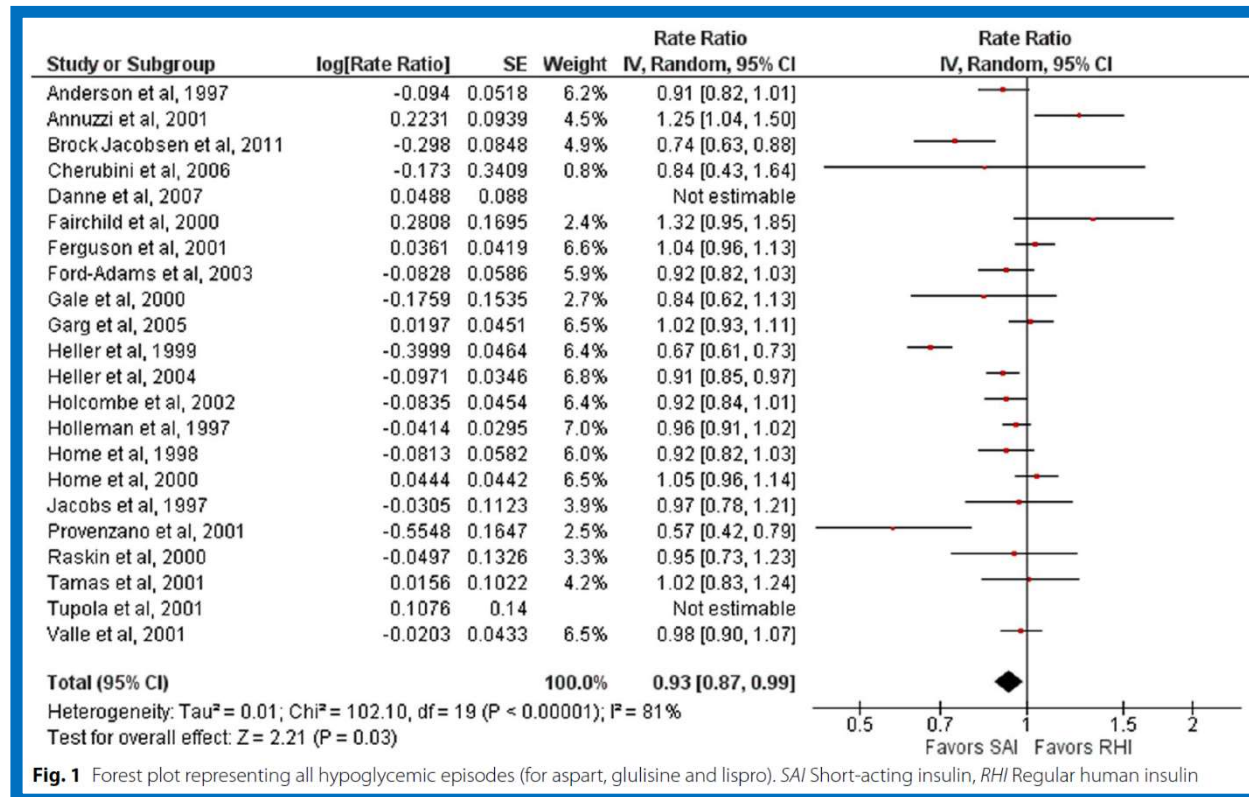
Hypoglykämierisiko nach Schweregrad und in Abhängigkeit von chronischer Nierenerkrankung und Diabetes (retrospektive Kohortenstudie, N=243.222)



Insulin und Hypoglykämien

Short-acting insulin analogues versus regular human insulin on postprandial glucose and hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis

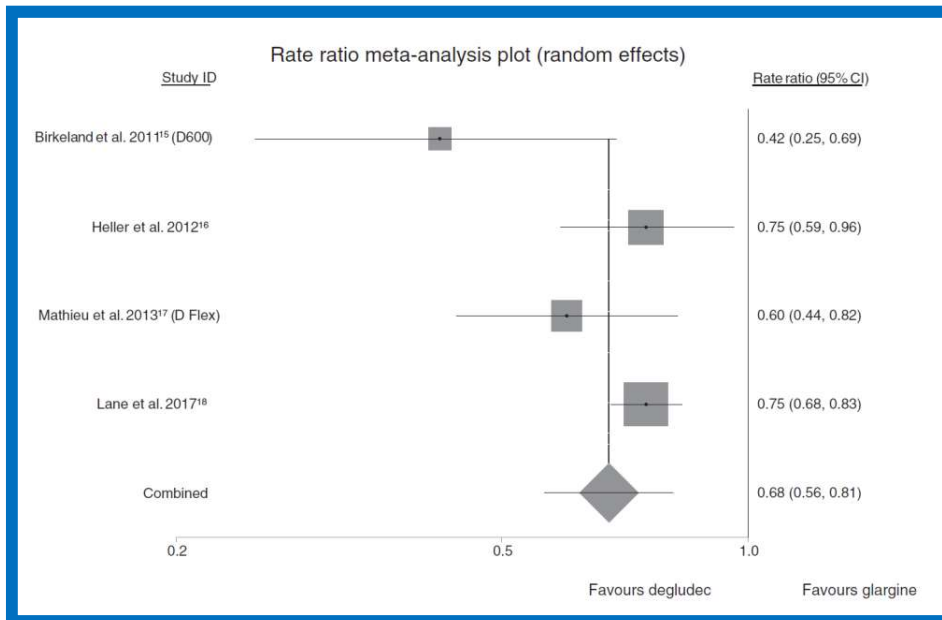
Melo KFS et al. Diabetol Metab Syndr 2019;11:2



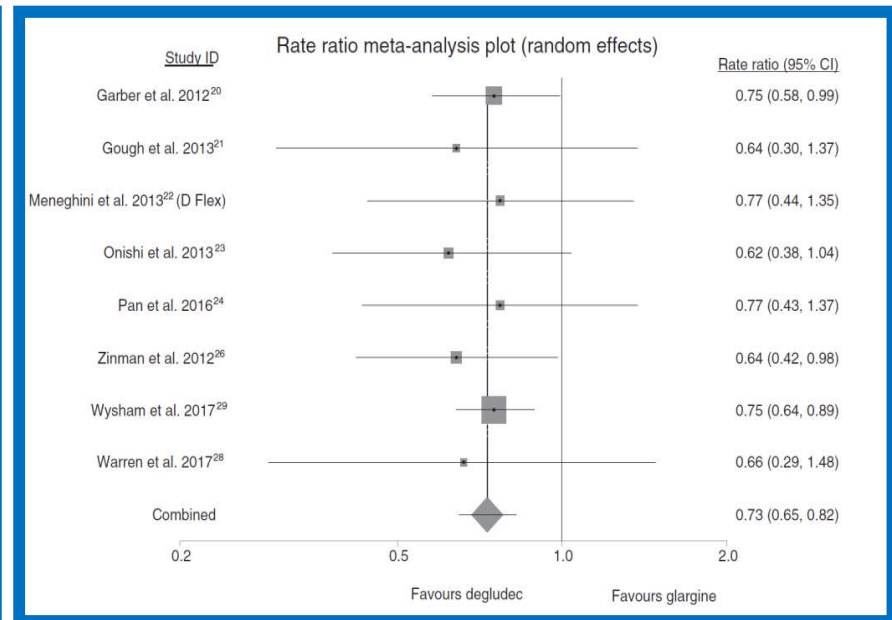
Comparative effectiveness and harms of long-acting insulins for type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and metaanalysis

Holmes RS et al. Diabetes Obes Metab. 2019;1–9.

Nächtliche Hypos Typ-1-Diabetes

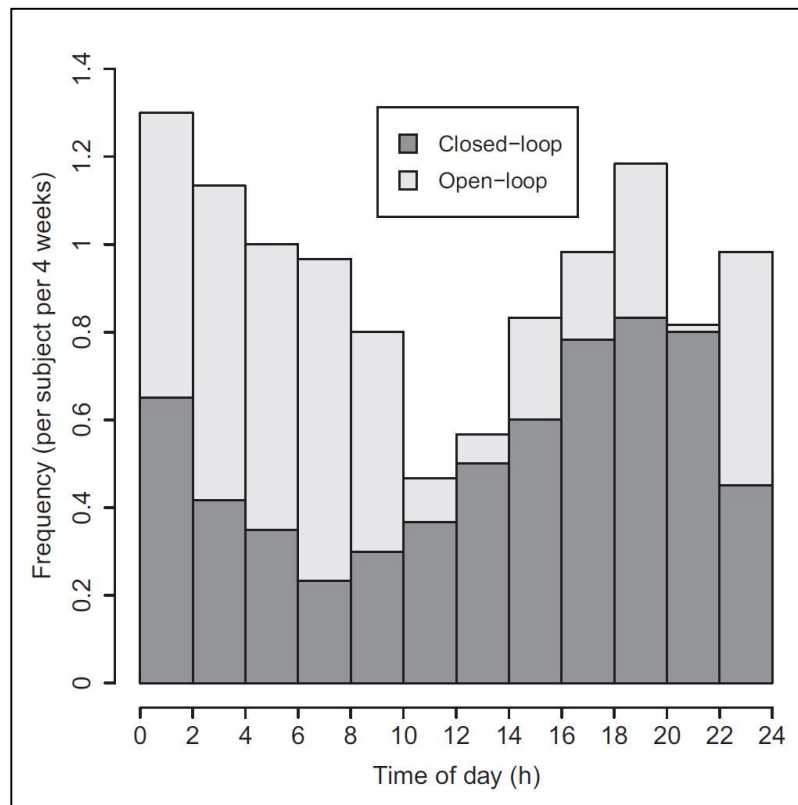


Nächtliche Hypos Typ-2-Diabetes



Hypoglykämie-Inzidenz bei Verwendung eines Hybrid Closed Loop Systems bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes

Yue Ruan Y et al. Diabetes Obes Metab. 2018;20:2004–2008.

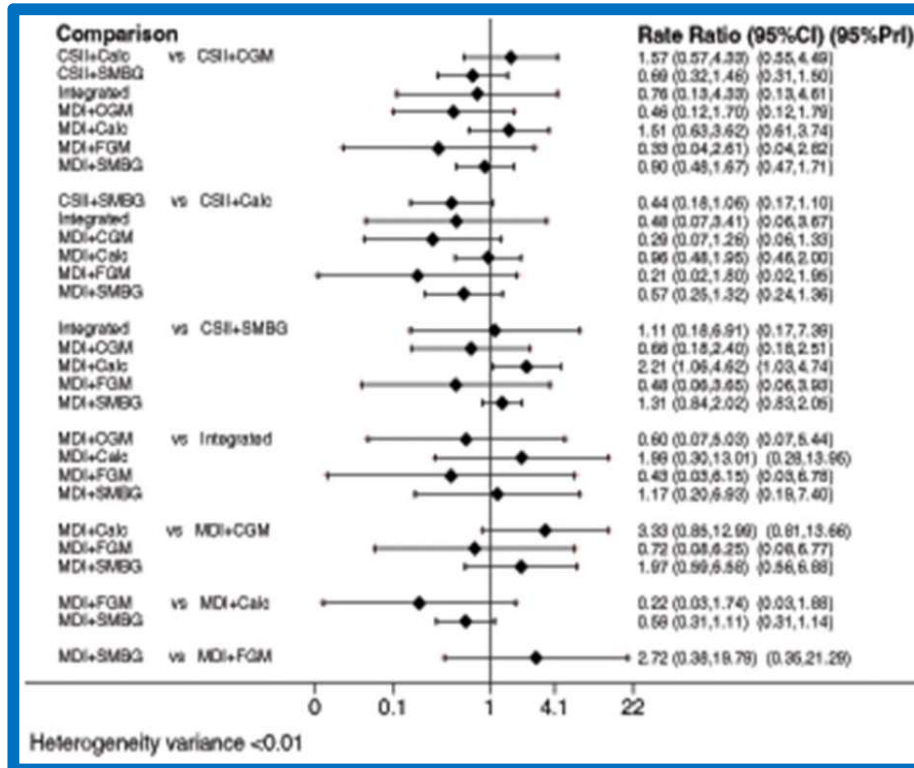


Sensorglucose <3.0 mmol/L für >10 min.

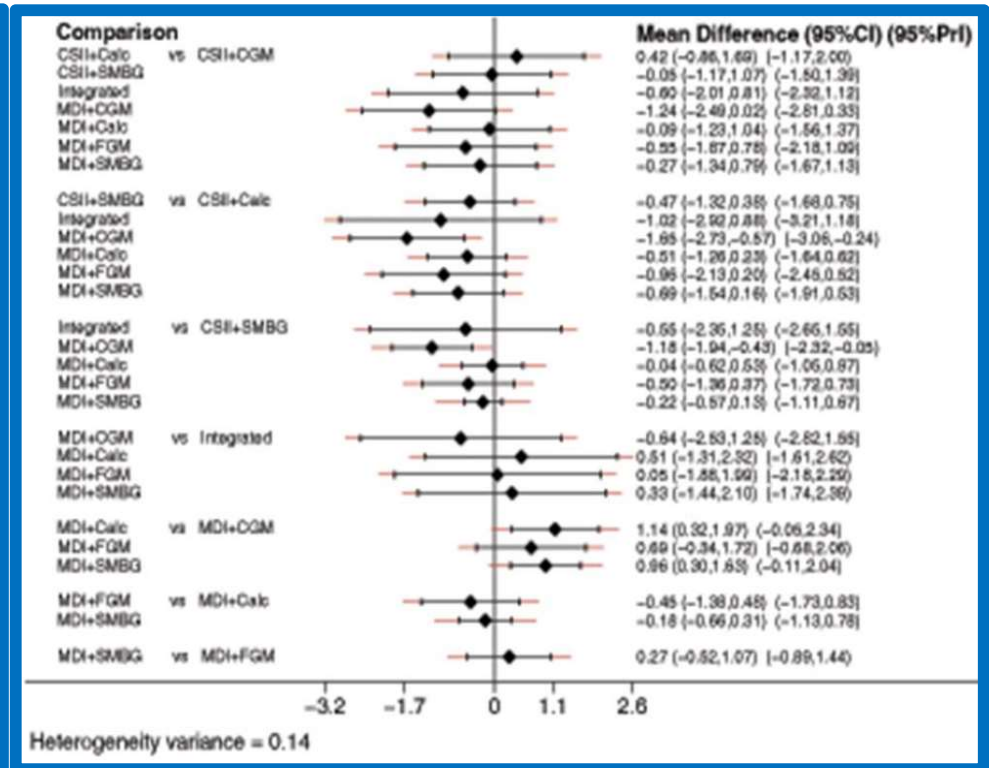
The Efficacy of Technology in Type 1 Diabetes: A Systematic Review, Network Meta-analysis, and Narrative Synthesis

Pease A et al. Diabetes Technol Ther 2020;22(5):411-421

Non-severe Hypos



Severe Hypos



Reduction in DKA and Severe Hypoglycemia (SH) in Pediatric Type 1 Diabetes During the First Year of CGM: Multicenter Analysis of 3,553 Subjects.

DPV Registry

Tauschmann M et al. Diabetes Care Publish Ahead of Print, published online January 22, 2020

Table 1—Comparison of clinical outcomes at baseline with outcomes assessed during the first 6 months of CGM use and during months 6–12 after CGM initiation

	Baseline	Follow-up 1 (months 2–6)	<i>P</i>	Follow-up 2 (months 6–12)	<i>P</i>
HbA_{1c}					
%	7.58 (6.95, 8.23)	7.47 (6.89, 8.13)	<0.0001	7.48 (6.91, 8.18)	<0.0001
mmol/mol	59.3 (52.5, 66.5)	58.2 (51.8, 65.4)		58.2 (52.0, 65.9)	
Percentage of subjects with HbA _{1c} <7.5% (<58 mmol/mol)	47.1	52.3	<0.0001	50.5	<0.0001
DKA					
Percentage of subjects with at least 1 event	1.0	0.5	0.0055	0.5	0.0143
Event rate, events/100py (95% CI)	2.0 (1.4 – 2.9)	1.2 (0.7 – 1.9)	0.06	1.1 (0.7–1.7)	0.0254
SH					
Percentage of subjects with at least 1 event	3.4	1.8	<0.0001	2.6	0.0366
Event rate, events/100py (95% CI)	9.3 (7.3 – 11.8)	6.9 (5.1–9.5)	0.13	8.6 (6.4–11.4)	0.66
SH with coma/convulsion					
Percentage of subjects with at least 1 event	1.4	0.5	<0.0001	0.8	0.0153
Event rate, events/100py (95% CI)	2.5 (1.9–3.4)	1.2 (0.7–1.9)	0.0062	1.8 (1.2 – 2.6)	0.15

Epidemiologie

Zunahme schwerer Hypoglykämien

Holstein et al. Diabetes Care 2012;35:972-975

➤ 1997-2000:

n=30,768 Notfälle

n=264 schwere Hypos (0,68% der Notfälle)

➤ 2007-2010:

n=46,700 Notfälle

n=495 schwere Hypos (0,83% der Notfälle)

➤ Inzidenz pro 100.000 Bevölkerung:

Gesamt: von 33 nach 62 in 10 Jahren

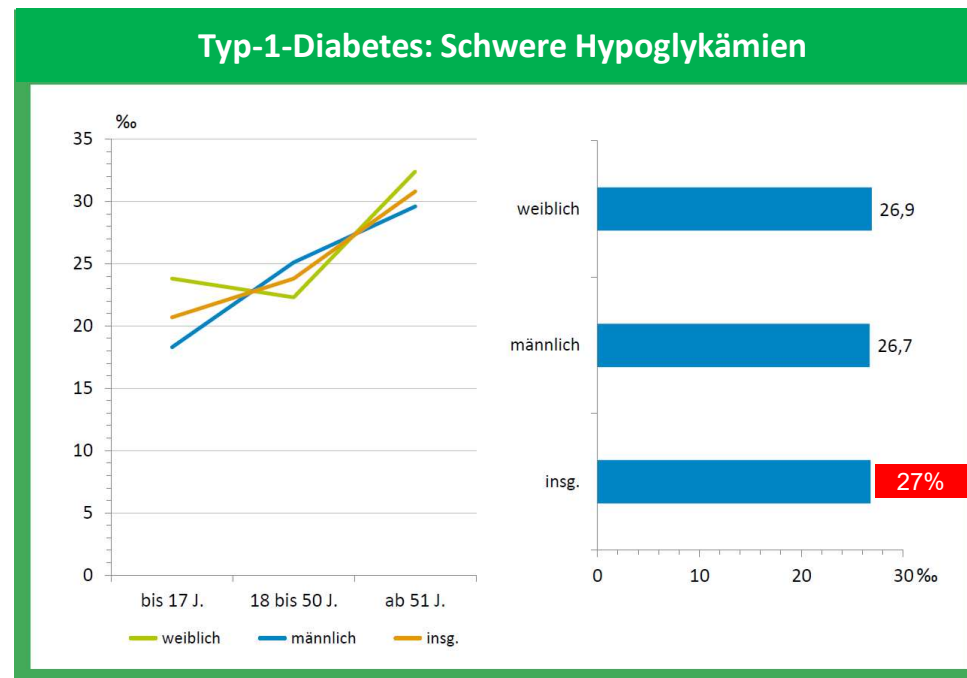
Typ-1-Diabetes: von 11,5 nach 23,4

Typ-2-Diabetes: von 18,5 nach 32,6

Erklärungen der Differenzen:

- Niedrigere HbA1c-Zielwerte ?
- Polypharmazie (3,3  7,7 Medikamente)
- Größere Multimorbidität (3,6  4,4 Krankheiten)

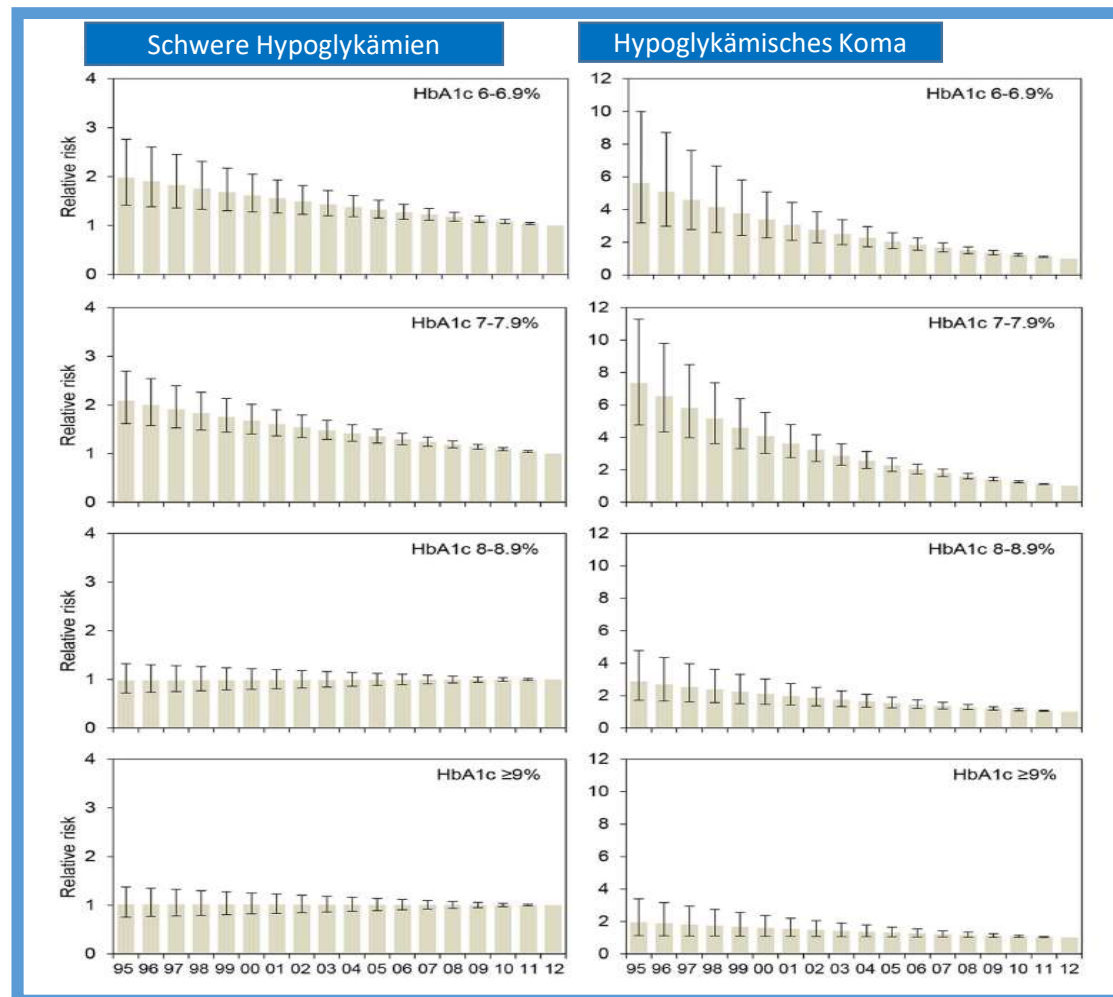
Qualitätssicherungsbericht für 2017 Disease-Management-Programme in Nordrhein



HbA1c und Risiko für schwere Hypoglykämien bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes in Deutschland und Österreich: Trend-Analyse bei 37,539 Patienten (1995-2012)

Karges B et al. PLoS Med 2014; 11(10): e1001742.

Typ-1-Diabetes:
14.4±3.8 Jahre(1-20 Jahre)
ca. 80% aller Patienten



Schwere Hypoglykämien (Fremdhilfe notwendig!) in einer großen Kohorte erwachsener Menschen mit Diabetes (U.S. Integrated Health Care Delivery System): 2005–2011

Pathak RD et al. Diabetes Care 2016;39:363–370

Table 1—Baseline characteristics of the 917,440 patients with diabetes in the study sample by hypoglycemia status: the SUPREME-DM study^a

	Severe hypoglycemic events/year			P value ^b
	None (n = 875,062)	1 severe (n = 41,063)	≥2 severe (n = 1,315)	
Person-years of time at risk	4,085,965	232,747	4,075	
Female (%)	47.8	49.0	47.5	<0.001
Age, mean (SD), years	57.7 (13.2)	61.0 (13.2)	60.5 (15.2)	<0.001
Comorbidities (%)				
CKD	9.5	29.1	49.0	<0.001
CVD	18.0	34.2	49.0	<0.001
CHF	4.5	12.9	23.3	<0.001
Depression	11.1	11.0	16.0	<0.001
Comorbidity index, mean (SD) ^c	2.70 (1.96)	2.96 (2.31)	3.98 (2.97)	<0.001
Follow-up, mean (SD), years	4.67 (2.18)	5.67 (1.81)	3.10 (1.97)	<0.001

^aStudy includes patients with a minimum of 1 year of follow-up after diabetes identification. ^bThree-way comparison between 0, 1, and ≥2 severe hypoglycemic events/year. ^cQuan modification of the Elixhauser comorbidity index (37).

Obligate Plasmaglukose-Messung

Bei:

Ursächlich unklarem Trauma

Krämpfen (lokal, generalisiert)

Bewusstseinsstörungen bis zum Koma

Im Notfall gemessene Glukosewerte (POCT), die normal sind schließen eine schwere Hypoglykämie nicht aus

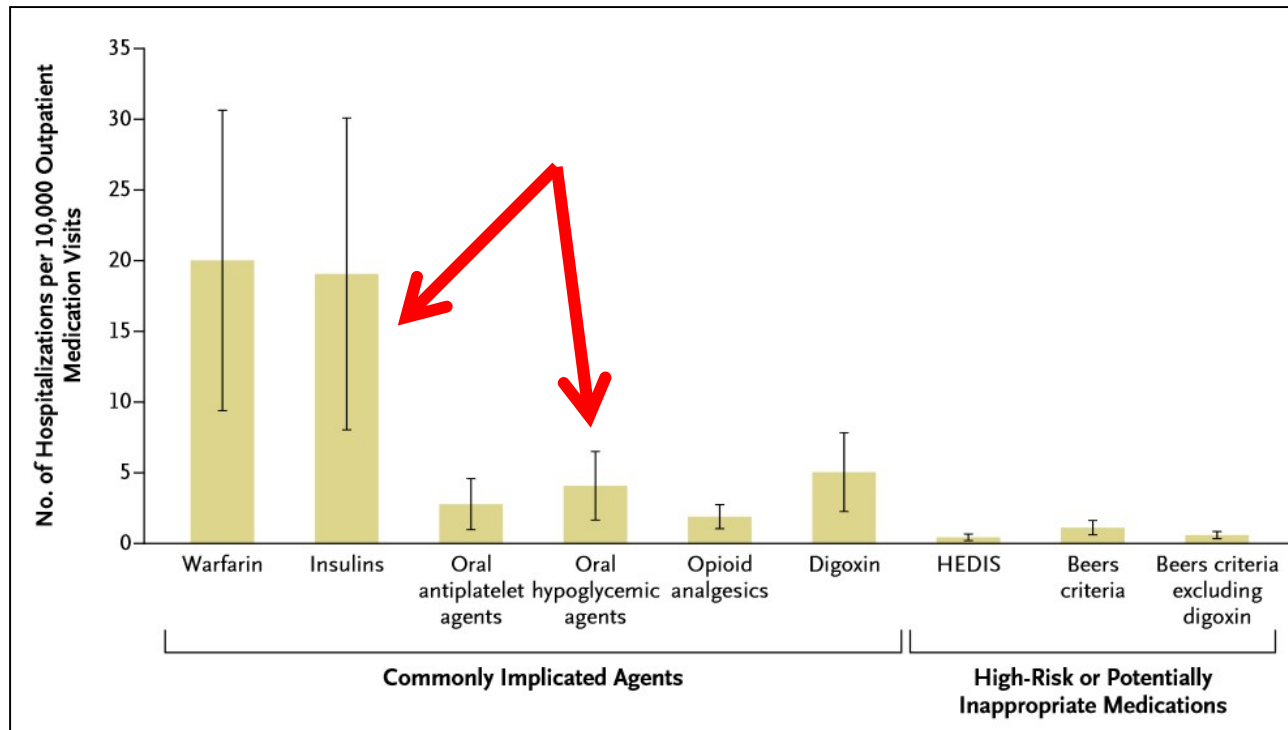
Akuten neurologisch-psychiatrischen Auffälligkeiten

(Cave: niedrigster Glukose-Wert wird i.d.R. nicht gemessen!)

Folgen schwerer Hypoglykämien

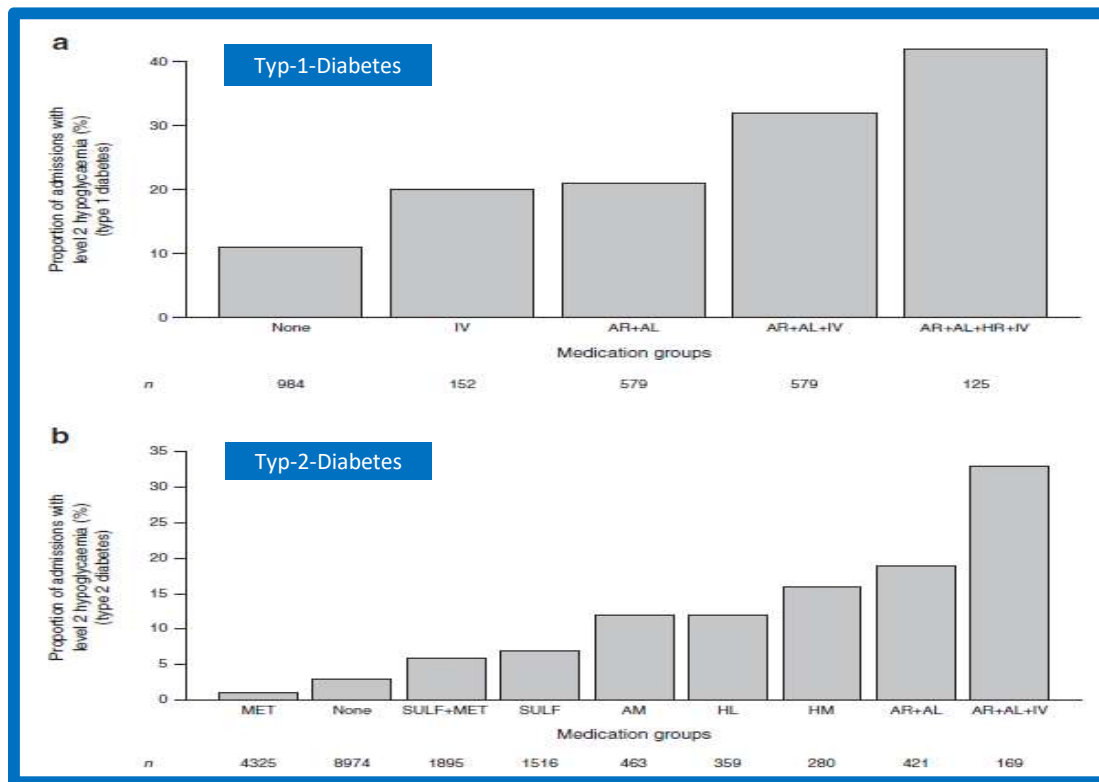
Notfall-Hospitalisierungen durch Medikamenten-Nebenwirkungen bei älteren Amerikanern

Budnitz DS et al. N Engl J Med 2011;365:2002-12



Hypoglykämie im Krankenhaus: Wer hat ein Risiko?

Ruan Y et al. Diabetologia 2020; <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05139-y>



IV= Insulin intravenös
 AR=schnell-wirkende Insulin-Analoga
 AL= Basalinsulin-Analoga
 HR=Normalinsulin
 AM=Komb. Insulin Analoga
 HM=Komb. Humaninsulin
 Met= Metformin
 Sulf= Sulfonylharnstoffe

Hypoglykämien ohne Diabetes in intensivmedizinischen Abteilungen – retrospektive Kohortenstudie

Vihonen H et al. Scand J Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine 2018; 26:12

Table 2 Non-diabetic aetiological causes by all (plasma glucose ≤ 3.9 mmol/l) and serious hypoglycaemia (plasma glucose ≤ 3.0 mmol/l)

	≤ 3.9 mmol/l	≤ 3.0 mmol/l
N	3856	910
Alcohol abuse	41.4, (39.8–42.9)	42.2, (39.0–45.4)
Hypothermia	17.2, (16.0–18.4)	27.4, (24.6–30.4)
Malnutrition	17.0, (15.8–18.2)	25.1, (22.4–28.0)
Intoxication	13.5, (12.4–14.6)	11.7, (9.7–13.9)
Infections	14.3, (13.3–15.5)	20.1, (17.6–22.8)
Acute sympathetic nervous system activation and peripheral vasoconstriction	5.6, (4.9–6.3)	3.9, (2.8–5.3)
Renal failure	4.3, (3.7–5.0)	9.0, (7.3–11.1)
Liver failure	3.1, (2.6–3.7)	8.5, (6.8–10.5)
Congestive heart failure	2.1, (1.7–2.6)	2.9, (1.9–4.2)
Out-of-hospital cardiac arrest	0.5, (0.3–0.8)	1.1, (0.6–2.0)
Neurological disorders	14.8, (13.7–16.0)	9.2, (7.5–11.3)
Endocrinological disorders	0.7, (0.5–1.0)	2.1, (1.3–3.3)
Malignancies	3.0, (2.5–3.6)	5.8, (4.5–7.6)
Unspecified fatigue, unspecified dizziness	1.3, (1.0–1.7)	0.4, (0.1–1.2)
Unknown	4.0, (3.4–4.7)	2.4, (1.6–3.7)

Data are presented as percentage with 95% confidence interval

- Mortalität: 0,6 – 65%
- Hängt ab vom Aufnahmegrund und von der Dauer der Hypo.
- Nicht-Diabetiker Überleben war geringer als bei Diabetikern bei schwerer Hypo.

Einfluss einer nicht-schweren Hypoglykämie auf die Arbeits-Produktivität

Brod M et al. Value Health. 2011;14(5):665-71

leichte nächtliche Hypoglykämien führten bei:

- 22,7% der betroffenen Pat. zu krankheitsbedingter Abwesenheit von der Arbeit am nächsten Tag (durchschnittlich 14,7 h / Monat) oder zu
- Müdigkeit, verminderter Leistungsfähigkeit, Fehlern bei der Arbeit

Kosten einer schweren Hypoglykämie

Hammer M et al. J Med Economics 2009;12(4): 281–290

Direkte und indirekte Kosten (Deutschland):

Ohne Arzt Therapie	Ambulante Therapie	Stationäre
52 €	489 €	3.298 € Typ-1-Diabetes
30 €	359 €	3.023 € Typ-2-Diabetes

Langfristige Folgen schwerer Hypoglykämien

- Reduzierte Lebensqualität
 - Gewichtszunahme
 - Psychosoziale Folgen
 - Angstzustände
 - Depression
 - Führerscheinverlust
 - Arbeits-/Berufsunfähigkeit...
 - Persönliche Freundschaften/Bekanntschaften gefährdet oder gehen verloren
- Mögliche Verschlechterung diabetischer und vaskulärer Komplikationen:
 - Herzrhythmusstörungen
 - Myokardinfarkt
 - Tod-im-Bett-Syndrom
 - Neurologische Störungen
 - Fokale oder generalisierte Krampfanfälle
 - Kognitive Störungen bis zur Demenz

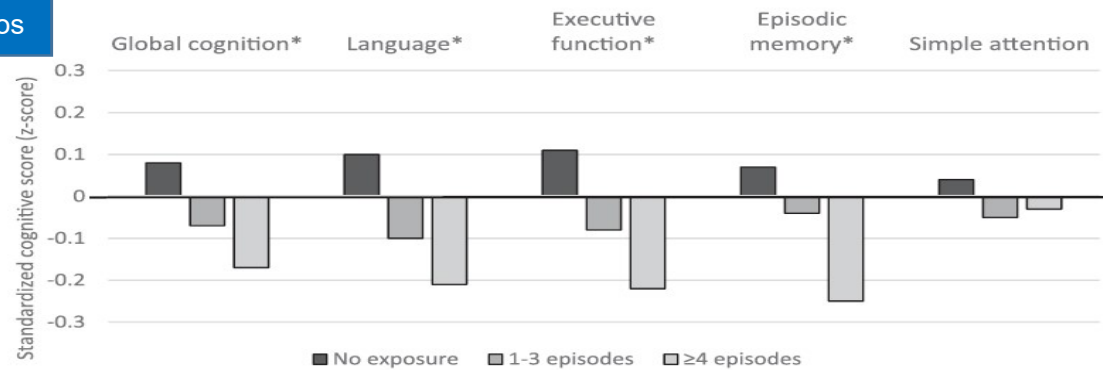
Zentralnervöse Folgen schwerer Hypoglykämien

- **Kognitive Störungen**
- **Beginn oder Akzeleration einer Demenz**
- **Kognitive Entwicklungsstörungen bei Kleinkindern**
- **Koma**
- **Fokale oder generalisierte Krampfanfälle**
- **Transitorische ischämische Attacke (TIA)**
- **Schlaganfall**
- **ZNS-Defektsyndrom**
- **Psychose; Phobie**

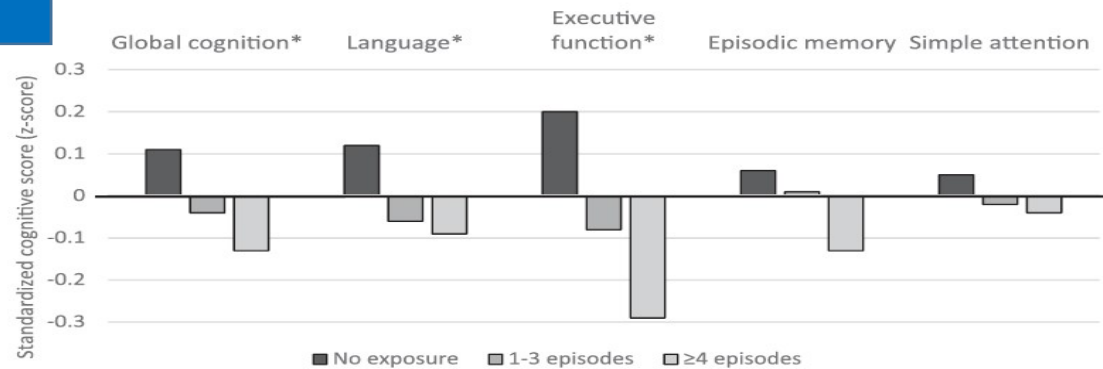
Severe Hypoglycemia and Cognitive Function in Older Adults With Type 1 Diabetes: The Study of Longevity in Diabetes (SOLID)

Lacy ME et al. ,Diabetes Care 2020;43:541–548

Kürzlich: schwere Hypos



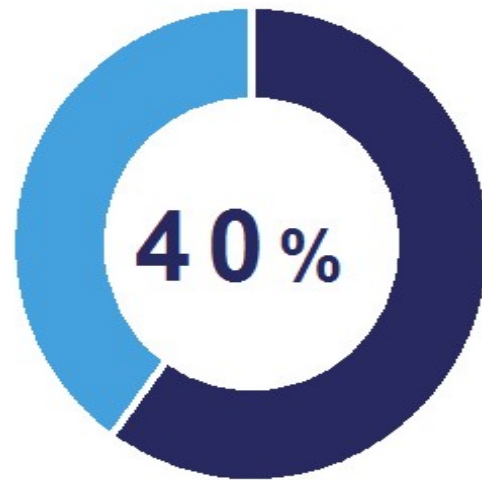
Lebenslang: schwere Hypos



Diabetes wirkt sich auf den Alltag von Menschen mit Diabetes aus

Nicolucci A et al. Diabet Med 2013;30:767–777

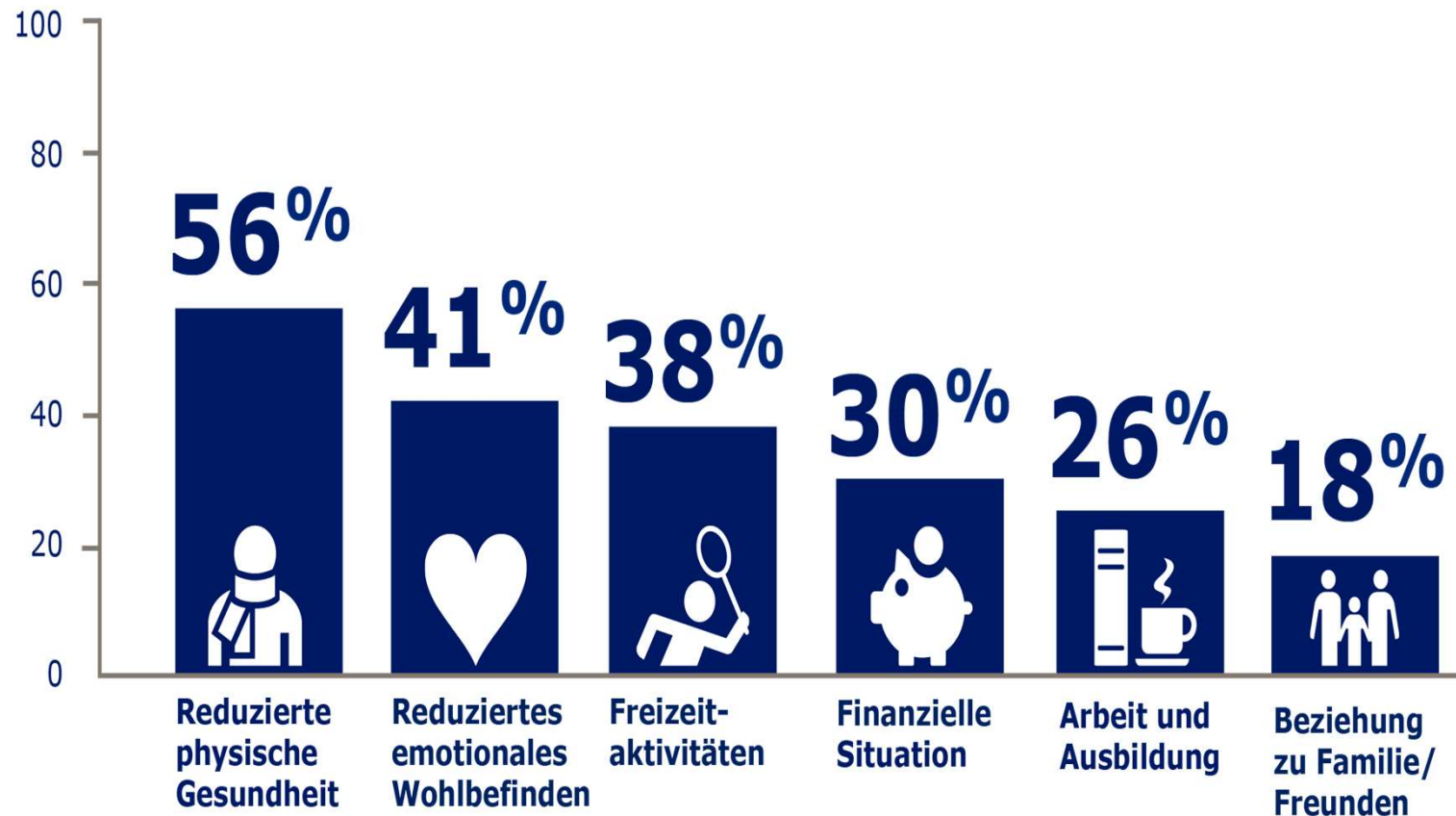
Angst vor Hypoglykämien



der Menschen mit Diabetes waren aufgrund des Hypoglykämierisikos sehr besorgt

Diabetes hat weitreichende Auswirkungen auf das Leben von Menschen mit Diabetes: DAWN 2 Studie

Kulzer B,..Landgraf R,.. et al. Diabetologie 2015;11:211-218



Behandlung

**Jede schwere Hypoglykämie
ist ein Notfall!**

Akuttherapie einer Hypoglykämie

Milde Hypoglykämie	Schwere Hypoglykämie		
Therapie durch Patienten möglich	Patient ist bei Bewusstsein aber Therapie nicht mehr durch Patienten möglich	Bei Bewusstlosigkeit	
		ohne i.v.-Zugang (z. B. Familie/Fremde)	
		mit i.v.-Zugang	
20 g Kohlenhydrate (vorzugsweise Glukose, auch z. B. 200 ml Fruchtsaft möglich)	30 g Kohlenhydrate (Glukose)	Glukagon Nasenspray	0,3 g / kg Glukose i.v.*
Nach 15 Minuten Blutglukose messen und bei weiterhin geringer (50–60 mg/dl (2,8–3,3 mmol/l) Blutglukosekonzentration Therapie wiederholen. Nach erfolgreicher Therapie Mahlzeit oder Snack einnehmen, um wiederkehrende Hypoglykämie zu vermeiden.	Bei fehlendem Ansprechen nach spätestens 5 Minuten Therapie wiederholen. Nach erfolgreicher Therapie Mahlzeit oder Snack einnehmen, um wiederkehrende Hypoglykämie zu vermeiden.		
Wird die Hypoglykämie als Notfall eingeschätzt, ist die umgehende Krankenhauseinweisung anzustreben (siehe Anlage 1 – Einweisungskriterien)			

*Besser als die internationale Empfehlung von 15 g Glukose i.v.

McTavish et al. Diabetic Med 2015;32:1143-1148

Schnelle Kohlenhydrate

- **Fruchtmus** (Obst, Saft...) 90 – 100 g
ca. 11 – 19 g KH
- **ohne Milch- u. Getreidezusätze** verwenden, da langsamere Aufnahme in die Blutbahn



Glukagon-Gabe

Aktuell verfügbare Glukagon-Kit enthalten zahlreiche Komponenten

GlucaGen HypoKit¹
Novo Nordisk A/S



1. Novo Nordisk. <http://www.glucagenhypokit.com/>. Abgerufen am 30. Oktober 2017.

Nasales Glukagon bei schwerer Hypoglykämie

Derzeitige Indikation: **Schwere Hypoglykämie** bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Diabetes mellitus.

- ▶ Nasenpulver (Glukagon 3 mg)¹⁻⁵
- ▶ Gebrauchsfertig, keine Rekonstitution erforderlich¹⁻⁵
- ▶ Kompakte und jederzeit mitführbare Arzneimittel-Medizinprodukt-Kombination zum Einmalgebrauch¹⁻⁵
- ▶ Keine Inhalation/kein tiefes Einatmen erforderlich; wird passiv in der Nase resorbiert¹⁻⁵
- ▶ Kann unter Behandlung mit Dekongestiva angewendet werden⁶
- ▶ Aufbewahrung bei Zimmertemperatur (bis 30°C)⁷



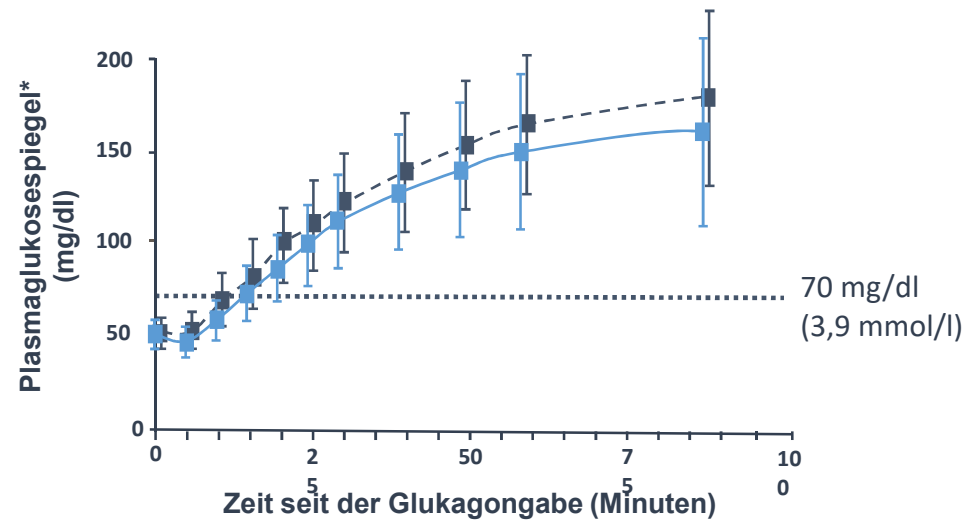
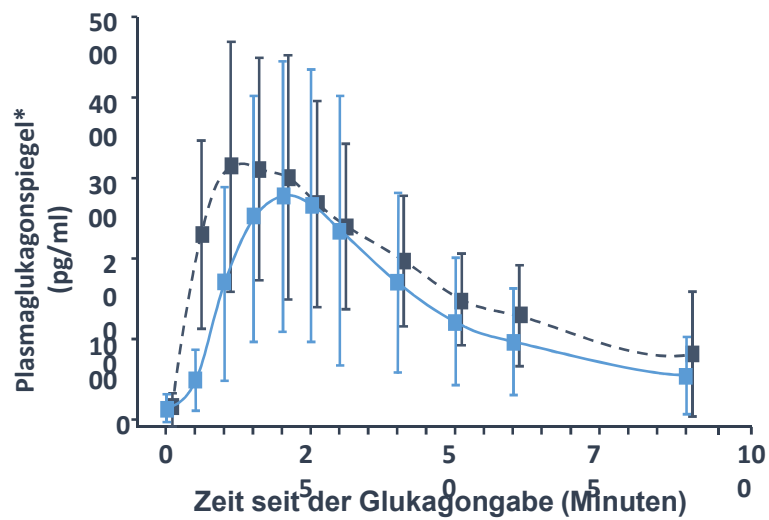
Baqsimi®

1. Sherr JL, et al. *Diabetes Care*. 2016;39(4):555-62.
2. Rickels MR, et al. *Diabetes Care*. 2016;39(2):264-70.
3. Seaquist ER, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(5):1316-20.
4. Deeb LC, et al. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(5):1007-13.
5. Yale JF, et al. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(7):423-32.
6. Guzman CB, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:646-53.
7. Data on file, Eli Lilly and Company.

Glukosesteigernde Wirkung von nasalem Glukagon im Vergleich zu Glukagon i.m.

Rickels MR et al. Diabetes Care. 2016;39(2):264–270

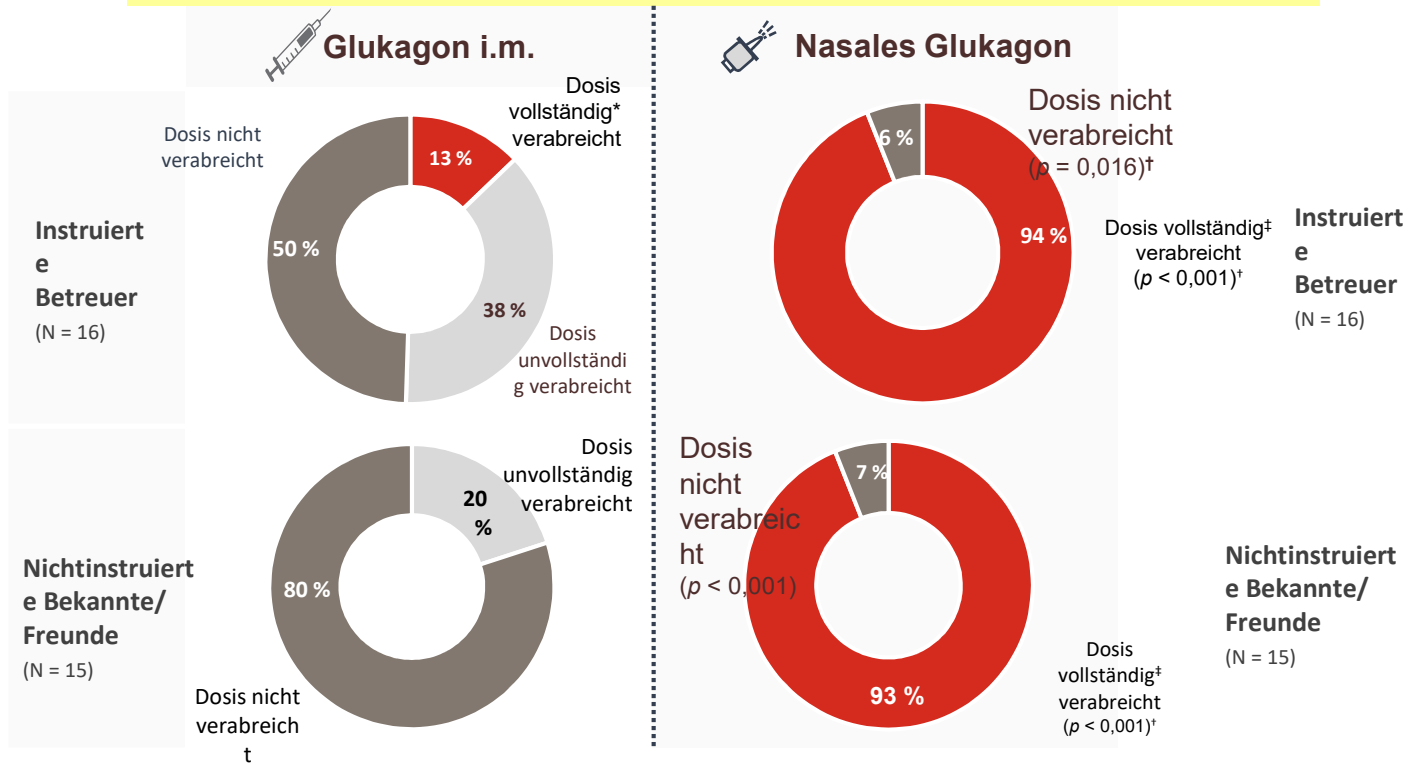
- Nasales Glukagon (N = 75)
- Glukagon i.m. (N = 75)



* Angaben als Mittelwert ± SD.

Medizinische Laien erzielen mit nasalem Glukagon eine höhere Erfolgsrate als mit Glukagon i.m.

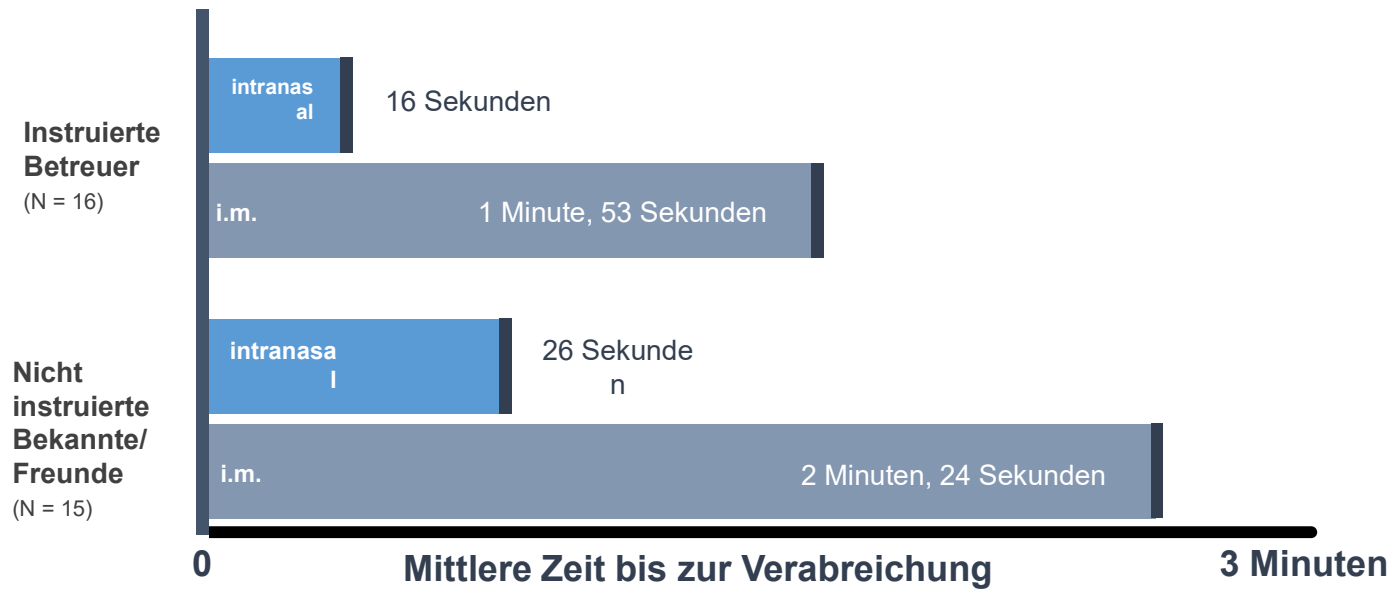
Yale JF et al. Diabetes Technol Ther. 2017;19(7):423–432



* Glukagon i.m. galt als vollständig verabreicht, wenn $\geq 90\%$ der angestrebten Dosis von 1 mg verabreicht wurde. † Im Vergleich mit Glukagon i.m. ‡ Nasaless Glukagon galt als vollständig verabreicht, wenn der Kolben vollständig hineingedrückt wurde.

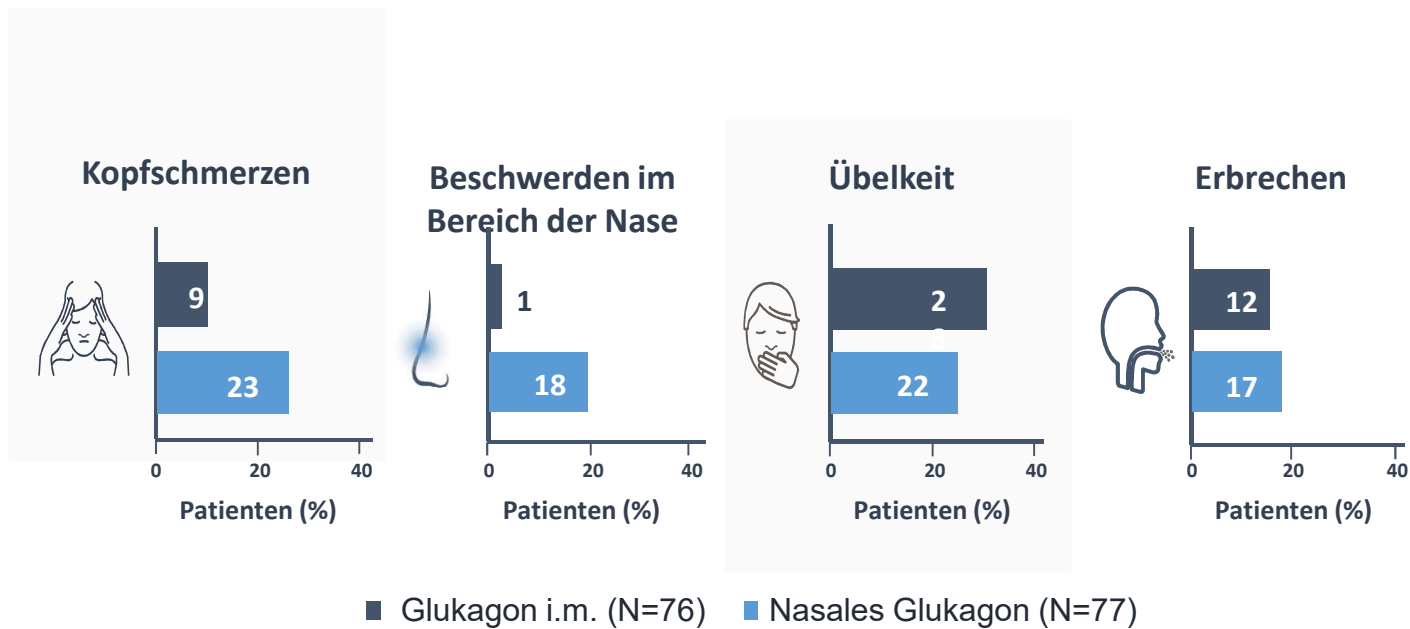
Zeit bis zur Verabreichung von nasalem Glukagon und Glukagon i.m.

Yale JF et al. Diabetes Technol Ther. 2017;19(7):423–432



Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit der nasalen Anwendung und i.m. bei Erwachsenen mit T1D

Rickels MR, et al. Diabetes Care. 2016;39(2):264-270



A phase 3 multicenter, open-label, prospective study designed to evaluate the effectiveness and ease of use of nasal glucagon in the treatment of moderate and severe hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes in the home or school setting

Deeb LC et al. Pediatric Diabetes. 2018;19:1007–1013

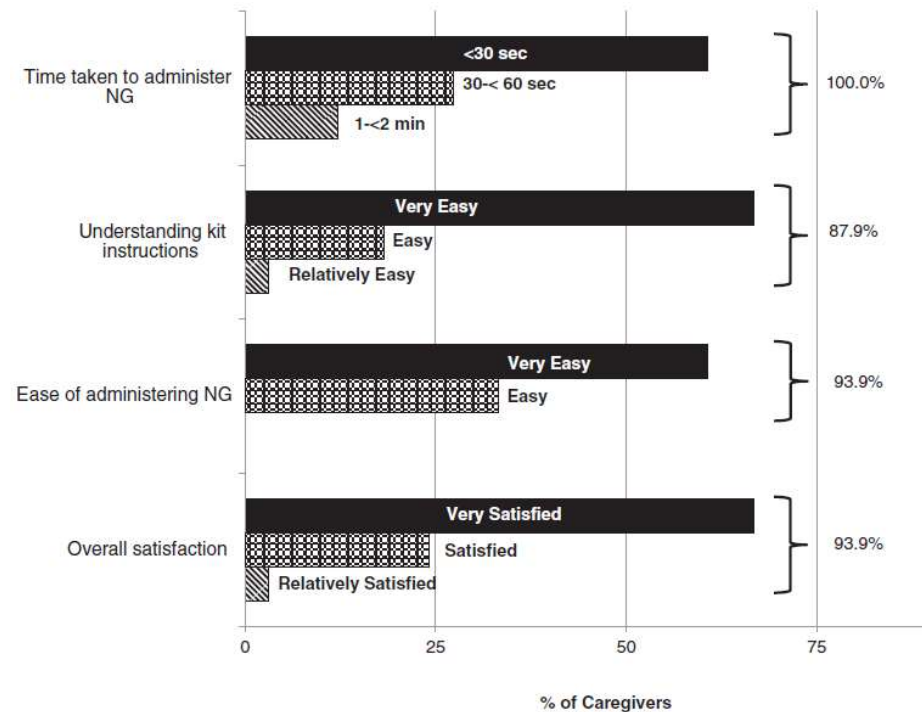
- 14 Patienten (Alter:4-<18 Jahre; Diabetes >1 Jahr) mit 33 Hypoglykämien Grad 2
- Alle Patienten kehrten zu einem normalen Status nach nasalem Glukagon (NG) zurück.: Mittlerer Plasmaglukose stieg von 56 mg/dl (42-70 mg/dl) auf 114 mg/dl (79-173 mg/dL)
- In 94% der Hypoglykämien berichteten die Betreuer, dass die Gabe von NG einfach oder sehr einfach war und innerhalb 30 sekunden appliziert werden konnte (60.6% most hypoglycemic events (93.9%)

Moderate hypoglycemic events (N = 33)	
Number of hypoglycemic events in which patients returned to normal status within 30 min, n (%)	33 (100%)
Time to return to normal status after NG administration, n (%)	
<5 min	7 (21.2%)
5 to < 10 min	11 (33.3%)
10 to < 15 min	4 (12.1%)
15 to < 20 min	5 (15.2%)
20 to < 25 min	5 (15.2%)
25 to < 30 min	1 (3.0%)

Adverse events solicited through questionnaires	Total number of hypoglycemic events (N = 33), n (%)
Hypoglycemia episode questionnaire	
Nasal discomfort	28 (84.8)
Watery eyes	25 (75.8)
Headache	18 (54.5)
Nausea	6 (18.2)
Vomiting	1 (3.0)
Others	15 (45.5)
Nasal score questionnaire	
Watery eyes	25 (75.8)
Runny nose	15 (45.5)
Redness of eyes	13 (39.4)
Nasal congestion	11 (33.3)
Sneezing	10 (30.3)
Nasal itching	5 (15.2)
Itching of throat	2 (6.1)
Itchy eyes	7 (21.2)

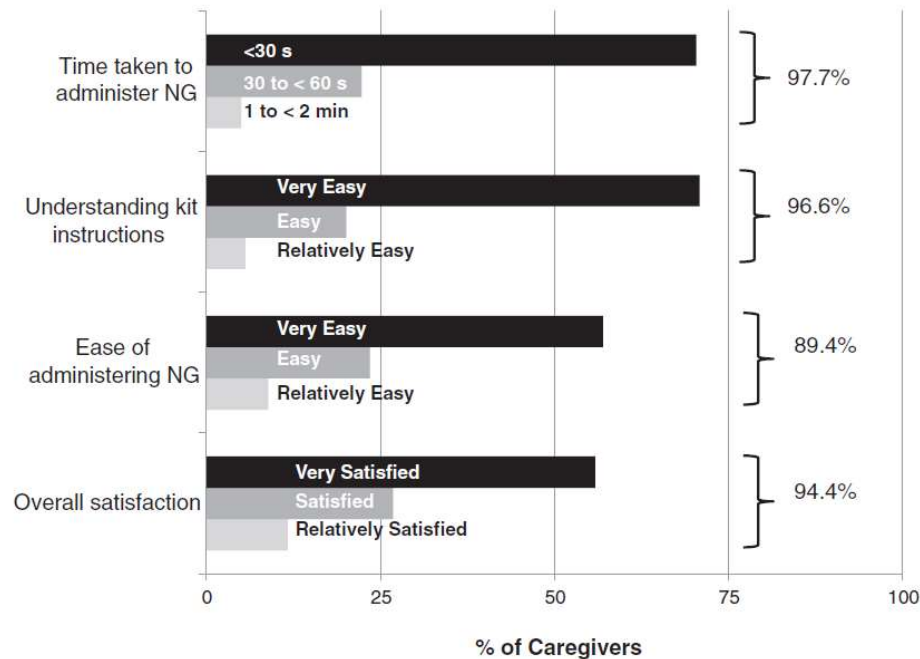
A phase 3 multicenter, open-label, prospective study designed to evaluate the effectiveness and ease of use of nasal glucagon in the treatment of moderate and severe hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes in the home or school setting

Deeb LC et al. Pediatric Diabetes. 2018;19:1007–1013



Prospective study evaluating the use of nasal glucagon for the treatment of moderate to severe hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes in a real-world setting

Seaquist ER et al. Diabetes Obes Metab. 2018;20:1316–1320.



- 69 Patienten hatten 157 Hypos Grad 2
- Bei 96% der Patienten wurden die Hypos innerhalb von 30 Min. überwunden
- Bei den 12 Hypos Grad 3 wachten die Patienten innerhalb von 15 Min. wieder auf.

Probleme bei der Kostenübernahme

Baqsimi® Nasenpulver	Glucagon 3 mg	118,51 €
Glucagen® HypoKit Injektionslösung	Glucagon 1 mg	34,47 €

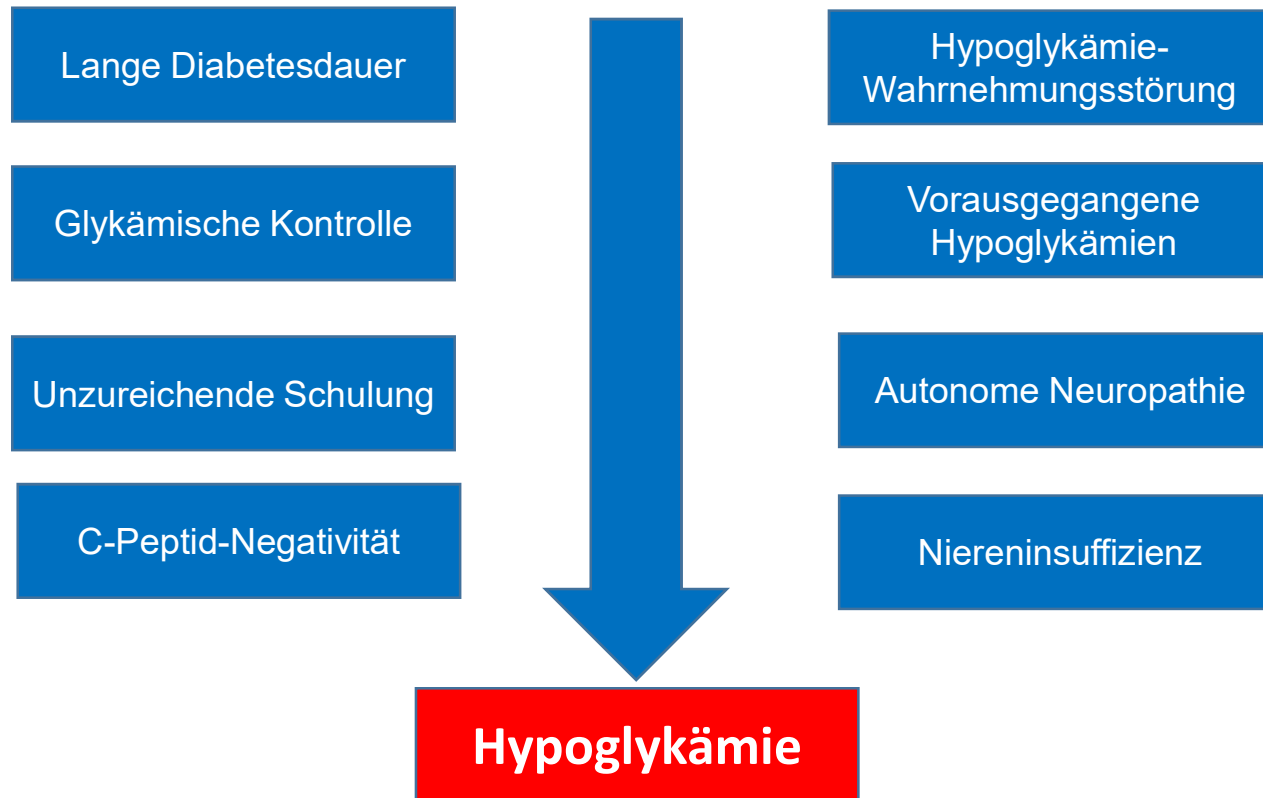
KV Hessen: Die nasale Applikationsform kann nur wenigen, zu begründenden Einzelfällen vorbehalten bleiben.



Betreuungs-Konsequenzen nach Hypoglykämien

Ursachenforschung und Prävention

Höheres Risiko für Hypoglykämien bei Menschen mit Typ-1-Diabetes



Werden problematische hypoglykämische Ereignisse besprochen?

Cox DJ, et al. Diabetes Care 2003;26(8):2329-2234

Anonymer Fragebogen zum Thema Unfälle in den letzten 2 Jahren



7 US und 4 EU Städte



Erwachsene mit T1D (n=341),
T2D (n=332), und ihre
Ehepartner/-in (n=363)

Ereignis	T1D	T2D
Hatten ≥ 1 Autounfall	19%	12%
Berichteten von einem Verkehrsverstoss	15%	8%
Berichteten über einen hypoglykämischem Benommenheitsmoment, während der Fahrt	18%	5%
Haben noch nie über Hypoglykämie und Autofahren mit ihrem Diabetesteam gesprochen	50%	75%

**An Hypoglykämien denken
und nach Hypoglykämien
suchen!**

Vermeidung von schweren Hypoglykämien

mod. International Hypoglycaemia Study Group. Diabetes Care 2015;38:1583–1591

- **Patienten und Angehörigen-Schulung und –Training**
- Strukturierte Trainingsprogramme (z.B. HyPOS)
- Erkennen lernen von Hypo-Symptomen (Frequenz, Schwere); ab wann treten die Symptome auf?
- Analyse der Hypos (Ursache, Zeit, Alkohol, Medikamente,...)
- Frühzeitige Behandlung von Plasma-Glukose <70 mg/dl bei Pat. mit Insulin, SHs, Gliniden
- PG<50 mg/dl: Hochrisikopatienten

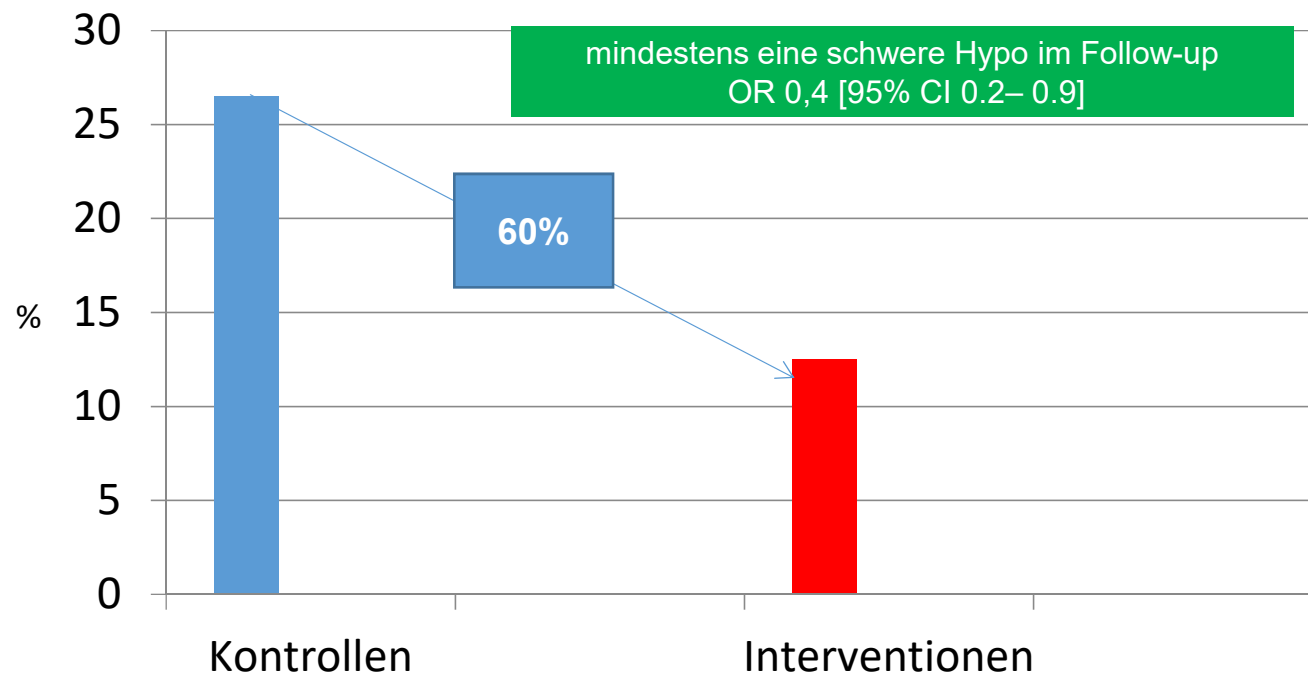
Vermeidung von schweren Hypoglykämien

mod. International Hypoglycaemia Study Group. Diabetes Care 2015;38:1583–1591

- Suche nach potentiellen Risikofaktoren (Dauer des Diabetes, Neuropathie, Nephropathie....)
- Hypo-Wahrnehmungsstörung?
- Diskussion über Hypos bei den Konsultationen
- Glukose-Monitoring (Krankheit, Sport, Reise...); **CGM!**
- Therapieziele ändern
- Wirksame Therapie der Hypos:
 - **Medikamentenumstellung,-adjustierung**
 - Ernährungsumstellung (Zusammensetzung, Regelmäßigkeit, Frequenz...)

Hypoglykämie-Trainingsprogramm (HyPOS)

Hermanns et al. Diabetes Care 2010;33:e36



keine Unterschiede bezüglich Art der Therapie und der metabolischen Kontrolle (HbA1c 7.3 ± 1.1 vs. $7.1 \pm 0.9\%$; P 0.18)

**Effektivität von HypoAware, ein teilweise Web-basierte psycho-
edukative Intervention bei Menschen mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes
und einer problematischen Hypoglykämie (Cluster RCT)**

Rondags S et al. Diabetes Care 2016;39:2190–2196

- **33% weniger Episoden einer schweren Hypo in der Interventionsgruppe im Vgl. zur Kontrolle**

- (relatives Risiko [RR] 0.67 [95% CI 0.39–1.16], P = 0.150);

- **62% reduzierte Wahrnehmungsstörung**

- (OR 0.38 [95% CI 0.15–0.95], P = 0.038),

- **20% weniger Sorgen um eine Hypo**

- (RR 0.80 [95% CI 0.64–1.01], P = 0.059)

- **30% weniger Hypo-Distress**

- (RR 0.70 [95% CI 0.56–0.88], P = 0.002).

- **Über die 6-monatige Studie:**

- **Median der Anzahl schwerer Hypos in der Interventionsgruppe 1,0**

- (interquartile Range [IQR] 0–6.5) p = 0.030),

- **In der Kontrollgruppe 2,5**
([IQR] 1–10)

- **Es gab keine signifikanten Änderungen des HbA1c**

Hypoglykämien -
ein limitierender Faktor für den Einsatz bestimmter
glukosesenkender Therapieprinzipien und einer
normnahen Stoffwechseleinstellung



**Sehr viele Hypoglykämien sind
vermeidbar!**

**Ich danke Ihnen
für Ihre Aufmerksamkeit und Ihr Interesse**