

# S1-Leitlinie – Diagnostik und Therapie des Kongenitalen Hyperinsulinismus (KHI)

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V.

in Zusammenarbeit mit:

der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS), der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) e.V. und der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) e.V.

**AWMF-Register-Nummer Nr. 174-012**

**Klasse: S1**

**Version 1.0 (Oktober 2019)**

---

## Impressum

### Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie (DGKED) e.V.

### Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie (DGKED) e.V.

### Kontakt

Geschäftsstelle der DGKED e.V.

Wolfgang Seel

Chausseestraße 128-129

10115 Berlin



<http://www.paediatrische-endokrinologie.de/>

Tel: 030 / 28 04 68 04

Fax: 030 / 28 04 68 06

E-Mail: [w.seel@dgked.de](mailto:w.seel@dgked.de)

### Koordination der Leitlinienentwicklung der DGKED e.V.

Frau Dr. Anja Moß

AWMF-Leitlinienberaterin

E-Mail: [anjamoss@web.de](mailto:anjamoss@web.de)

## Inhalt

1. Definition und Basisinformation.....	3
2. Leitsymptome.....	3
3. Differentialdiagnosen der Hypoglykämie.....	4
4. Diagnostik .....	5
4.1 Biochemische Basisdiagnostik .....	5
4.2 Weiterführende Diagnostik .....	6
5. Therapie.....	7
5.1 Medikamentöse Therapie .....	7
5.1.2 (Medikamentöse) Therapie in der Akutphase.....	7
5.1.3 Medikamentöse Dauertherapie .....	8
5.2 Notfalltherapie/Notfallausweis.....	10
5.3 Operative Therapie .....	10
5.4 Therapiekontrollen .....	11
5.5 Beendigung der Medikamentösen Therapie .....	12
6. Kontakte zu betroffenen Familien und Selbsthilfegruppe (Kongenitaler Hyperinsulinismus e.V.): .....	12
7. Literatur.....	12
8. Verfahren zur Konsensbildung.....	14

## 1. Definition und Basisinformation

Der kongenitale Hyperinsulinismus (KHI) ist eine seltene Erkrankung, jedoch die häufigste Ursache für persistierende Hypoglykämien im Kindesalter. Bei persistierenden Hypoglykämien ist eine präzise Ursachenklärung und Erstellung eines therapeutischen Konzeptes zur Aufrechterhaltung der Euglykämie erforderlich. Eine frühzeitige Therapie und Stabilisierung der Blutzuckerwerte ist essentiell, da rezidivierende schwere Hypoglykämien bereits in der Neugeborenenperiode zu einer irreparablen Schädigung des Gehirns führen können.

Ursächlich für den kongenitalen Hyperinsulinismus sind verschiedene genetische Defekte, die zu einer unterschiedlich ausgeprägten Dysregulation der Insulinausschüttung führen. Diese verursacht je nach Defekt unterschiedlich ausgeprägte Hypoglykämien. Die meisten betroffenen Patienten werden in den ersten Lebensstunden durch tiefe Hypoglykämien auffällig. Die klinischen Symptome sind in der Neonatalperiode unspezifisch. Eine Abgrenzung zu transienten Formen von neonatalen Hypoglykämien ist schwierig. Patienten mit leichteren Formen des Hyperinsulinismus werden oft erst im Alter von Wochen bis Monaten klinisch symptomatisch, können dann aber durch unbemerkte Hypoglykämien schon eine Hirnschädigung aufweisen.

Die folgenden Empfehlungen wurden von ärztlichen Mitgliedern der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V und der Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselerkrankungen (APS) gemeinsam erstellt. Die Mitglieder der Leitliniengruppe vertreten auch die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) sowie die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG).

Diese Empfehlungen sollen bereits bei der Erkennung von Patienten mit *Verdacht* auf einen Kongenitalen Hyperinsulinismus (KHI) helfen. Ziel ist es Patienten mit schweren, unmittelbar einer Behandlung bedürftigen Hypoglykämien frühzeitig einer adäquaten Therapie zuzuführen und damit irreversible Hirnschädigungen zu vermeiden.

Darüber hinaus ist die frühzeitige persönliche Kontaktaufnahme zu den Mitgliedern der Arbeitsgruppe erwünscht, da es sich um eine seltene und außerdem extrem heterogene Krankheitsgruppe handelt und Empfehlungen nicht die individuelle Beratung ersetzen können.

## 2. Leitsymptome

**Das biochemische Leitsymptom des Hyperinsulinismus ist die Hypoglykämie.**

Allgemeine klinische Symptome der Hypoglykämie:

Lethargie, Trinkschwäche, Zitterigkeit, Unruhe, Schwitzen, Tachykardie, afebriler Krampfanfall.

Neonatalperiode: Bei Neugeborenen sind Apnoen, Blässe, Zyanose, Hyperreflexie, muskuläre Hypotonie, Hypothermie, Hyperexzitabilität, schrilles Schreien unspezifische Symptome.

**Empfehlung: Bei akut auftretenden „neurologischen Symptomen“ (insbes. afebrile Krampfanfälle ohne bekannte Vorerkrankung) soll die sofortige, patientennahe Glukosemessung aus der venösen/kapillären Vollblutprobe mit einem zugelassenen Point-of-care Messsystem erfolgen.**

**Gleichzeitig soll eine 2. Probe zur Glukosemessung im Labor abgenommen werden.** Bei Blutentnahme und Versand in das Labor innerhalb von 24 Stunden soll der Behälter einen Zusatz eines sofort (z.B. Citrat/Citratpuffer) und verzögert wirkenden Glykolysehemmers (NaF), sowie Zusatz eines Gerinnungshemmers (EDTA oder Heparin) enthalten (vergleiche AWMF-Leitlinie Gestationsdiabetes; <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/057-008.html>).

### 3. Differentialdiagnosen der Hypoglykämie

#### Transiente neonatale Hypoglykämien:

- Frühgeburtlichkeit
- Hypotrophie
- Makrosomie
- Diabetes der Mutter während der Schwangerschaft (Transienter Hyperinsulinismus, Vgl. Leitlinie zur Betreuung von Neugeborenen diabetischer Mütter (AWMF 2017) <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/024-006.html>)
- Perinataler Stress (u.a. Asphyxie oder Sepsis).

#### Rezidivierende Hypoglykämien im Neugeborenen-, Säuglings- und Kindesalter:

1. Hormonmangel: Cortisolmangel, GH-Mangel (oft in Kombination bei Hypopituitarismus – nach entsprechenden Zeichen suchen, wie z.B. Mikropenis/Maldescensus testis, Mittellinendefekt etc.)
2. Störung der Fettsäureoxidation und Ketogenese
3. Störung der Glukoneogenese/Glykogenolyse

Bei den häufigsten differentialdiagnostisch zu berücksichtigenden Ursachen der neonatalen (nicht hyperinsulinämischen) Hypoglykämie besteht kein exzessiv erhöhter Glukosebedarf zur Aufrechterhaltung der Euglykämie:

#### Der Verdacht\* auf (persistierenden) Hyperinsulinismus ergibt sich bei:

- Ausgeprägter (neonataler) Hypoglykämieeigung:
  - Blutzucker <1,7 mmol/l (< 30mg/dl) am ersten Lebenstag
  - Blutzucker < 2,5 mmol/l (40 mg/dl) nach den ersten 24 Lebensstunden
  - Blutzucker < 3.1 mmol/l (55 mg/dl) nach 72 Lebensstunden
- hoher Glukosebedarf von über (8-)10 mg/kg/min zur Aufrechterhaltung der Euglykämie

- über die ersten 2-4 Lebenstage hinaus persistierenden Hypoglykämieeigung (Blutzuckerwerte unter 55 mg/dl (3,1 mmol/l) ohne Risikofaktoren.
- über die ersten 7-10 Lebenstage hinaus persistierenden Hypoglykämieeigung (Blutzuckerwerte unter 55 mg/dl (3,1 mmol/l) bei Vorliegen von Risikofaktoren

***\*Empfehlung: Ergibt sich nach o.g. Kriterien der Verdacht auf einen Hyperinsulinismus soll die spezifische Diagnostik ohne Verzögerung in die Wege geleitet werden.***

Bei SGA-Neugeborenen und Frühgeborenen sind transiente Formen des Hyperinsulinismus (Dauer bis zu 9 Monate) beschrieben.

Syndromale Erkrankungen können mit hyperinsulinämischen / nicht hyperinsulinämischen Hypoglykämien assoziiert sein (insbes. Beckwith-Wiedemann, Kabuki, Turner; diverse weitere beschrieben).

## 4. Diagnostik

### 4.1 Biochemische Basisdiagnostik

***Empfehlung: Die Blutentnahme zur Differentialdiagnostik soll in der Hypoglykämie (<45mg/dl / < 2,6 mmol/l) erfolgen. Ein Hypoglykämie-Abnahme-Set sollte bereit stehen.***

Wenn die Proben nicht sofort verarbeitet werden können (z.B. nachts, am Wochenende) sollen sie abzentrifugiert und das Serum/Plasma bis zum Versand eingefroren werden.

Bestimmt werden:

- Glukose\* und Laktat
- Insulin, C-Peptid aus Serum (bei älteren Kindern ggf. Proinsulin)
- $\beta$ -Hydroxybutyrat (im Labor oder als Keto-Stix im Blut)
- Freie Fettsäuren im Plasma/Serum (abzentrifugieren und einfrieren!)
- Wachstumshormon und Cortisol (Plasma/Serum)
- Aminosäuren im Plasma, Acylcarnitinprofil im Trockenblut (Filterpapierkarte)
- Organische Säuren im ersten Urin nach Hypoglykämie
- $\text{NH}_3$

### **Interpretation der biochemischen Basisdiagnostik:**

Für persistierenden Hyperinsulinismus sprechen

#### Hauptkriterien:

- Messbares Insulin > 3,0 mU/l während einer Hypoglykämie mit einer Blutzuckerkonzentration < 45 mg/dl (2,6 mmol/l).

- niedrige freie Fettsäuren und Ketonkörper; Cave: geringe Spezifität bei kurzer Nüchternphase vor BE/schnellen Abfall der BZ-Konzentration)

#### Nebenkriterien:

- Altersentsprechende Konzentrationen gegenregulatorischer Hormone (GH und Cortisol) in der Hypoglykämie.

**Cave: Bei rezidivierenden Hypoglykämien ist eine weniger ausgeprägte Gegenregulation adäquat und dann nicht Ausdruck eines GH-oder Cortisolmangels.**

***Empfehlung: Die Diagnostik soll von einem (pädiatrischen) Endokrinologen/ Diabetologen oder einem Arzt mit Erfahrung in Diagnostik und Behandlung von Patienten mit Hyperinsulinismus durchgeführt / beurteilt werden.***

## 4.2 Weiterführende Diagnostik

Ergibt sich aus der biochemischen Basisdiagnostik der V.a. persistierenden Hyperinsulinismus soll die weiterführende Diagnostik eingeleitet werden. Durch molekulargenetische Untersuchungen können sich bereits Hinweise auf eine diffuse Form (primär konservative Therapie) oder eine fokale Form (primär operative Therapie) ergeben.

#### ***Empfehlung zur molekulargenetischen Diagnostik:***

*Bei V.a. KHI aus der biochemischen Basisdiagnostik sollen die Gene ABCC8, KCNJ11, GCK, GLUD1 sequenziert werden.*

#### ***Empfehlungen zur Lokalisationsdiagnostik:***

- Wird eine paternal vererbte heterozygote Mutation in *ABCC8* oder *KCNJ11* nachgewiesen, soll die Lokalisationsdiagnostik 18F-Dopasan (PET-CT/MRT) erfolgen. Eine ausreichende Erfahrung in der Durchführung und Auswertung bei KHI im Kindesalter ist unbedingt notwendig (siehe Ansprechpartner)
- Die Lokalisationsdiagnostik soll nicht durchgeführt werden bei:
  - gut definierter homozygot rezessiven Mutationen in *ABCC8* oder *KCNJ11*
  - dominanten Mutationen in *ABCC8* und *KCNJ11*, *GCK*, *GLUD1*, die beweisend für eine diffuse Form sind.

- In allen weiteren Fällen (compound-heterozygote rezessive Mutationen oder maternal vererbte rezessive Mutationen in *ABCC8* oder *KCNJ11*) sollte eine Lokalisationsdiagnostik in individueller Abwägung erfolgen.

## 5. Therapie

### 5.1 Medikamentöse Therapie

#### **Stabilisierung der Blutzuckerkonzentration (Neuroprotektion):**

Die persistierende Hypoglykämie führt im Säuglings-/frühen Kindesalter schnell zu irreversibler Schädigung des ZNS.

***Empfehlung: Bei rezidivierenden Hypoglykämien und V.a. Hyperinsulinismus soll in jedem Fall die Therapie schnell und konsequent erfolgen, noch bevor die Ergebnisse der Diagnostik bekannt sind. Ein konsequentes Vermeiden von Hypoglykämien (Aufrechterhaltung einer Blutzuckerkonzentration > 3,1 mmol/l (> 55 mg/dl) ist zu gewährleisten.***

#### 5.1.1 Glukosegabe

- Glukoseinfusion intravenös  
Bei hohem Bedarf ist hierzu anfangs häufig ein zentralvenöser Zugang erforderlich.
- Im Notfall kann zur Überbrückung auch eine Dauersondierung von Dextrose, eine Anreicherung der Nahrung durch Kohlenhydrate (auf 10-15g Kohlenhydrate /100ml) ggf. mit Gabe über eine nasogastrale Sonde oder die Gabe von 40% Dextrose-Gel buccal (200 mg/kg, d.h. 0,5 ml/kg) erfolgen.
- Überwachung und Therapieanpassung: Engmaschige Blutzuckerkontrollen zumindest in 2-3 stündlichen Abständen.

***Empfehlung: Solange die Blutzuckerwerte <2,2 mmol/l (<40 mg/dl) liegen, sollen Blutzuckerkontrollen alle 15-30 min. stattfinden. Die Therapie ist entsprechend anzupassen.***

#### 5.1.2 (Medikamentöse) Therapie in der Akutphase: Glukagon i.v. oder s.c.

- Zunächst Nachweis der Glukagonwirkung durch einmalige Bolusgabe von 30µg/kg s.c. (ein fehlender Anstieg des Blutzuckers spricht gegen Hyperinsulinismus).
- Anschließend zusätzlich zur Glukoseinfusion Dauerinfusion mit Glukagon mit 5-10 (-30) µg/kg/Stunde (meist < 1 bis 2 mg/Tag).

- **Cave: Eine Interaktion mit Medikamenten/Elektrolyten in Infusionslösungen ist möglich, daher ist möglichst ein separater i.v.-Zugang für Glukagon zu verwenden (schlechte Löslichkeit, insbesondere Okklusionsgefahr!).**

- Die zeitgleiche Glukoseinfusion sollte über einen anderen venösen Zugang verabreicht werden, damit bei Okklusion eines Katheters zumindest eine Therapie weiter wirkt. Gute Erfahrungen bestehen mit einer kontinuierlichen Glukagongabe über eine subkutan liegende Verweilkanüle (off label!). Die Konzentration der Lösung ist so zu wählen, dass eine Laufrate von ca. 1ml/h erreicht wird. Auch hier sind eine enge Überwachung und häufige Systemwechsel erforderlich, da es häufig zu Okklusionen der Kanülen kommt. Mit einer Glukagontherapie ist häufig die Vermeidung oder Verkürzung der Lagedauer von zentralvenösen Zugängen und eine Reduktion der hyperkalorischen Energiezufuhr möglich. In Einzelfällen kann die Therapie für Wochen bis Monate durchgeführt werden.

Überbrückend (z.B. kein i.v. Zugang) ist die Verabreichung von repetitiven Glukagon Einzeldosen von 30-100µg/kg/ED s.c. oder i.m. möglich.

**Cave:** Bei sehr hohen Glukagon-Dosierungen (> 2mg/Tag) wurden vereinzelt schwere Nebenwirkungen beobachtet (z.B. reversibles Erythema necrolyticum).

**Cave:** Die Glukagonwirkung ist abhängig vom Leberglykogengehalt. Eine ausreichende Glukosezufuhr muss gesichert werden.

***Empfehlung: Bei Neudiagnose eines Hyperinsulinismus sollten Glukagon und Glukose zur Aufrechterhaltung der Euglykämie verabreicht werden.***

**Anmerkung:** Glukokortikoide sind unwirksam und sollen bei CHI nicht verabreicht werden.

### 5.1.3 Medikamentöse Dauertherapie

Bei Persistenz der Hypoglykämie neigung z.B. 7-10 Tage nach Geburt sollte eine Therapie angestrebt werden, die ohne intravenösen Zugang durchgeführt werden kann und auch zu Hause umsetzbar ist. Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung und dem sehr individuellen Ansprechen der Patienten auf die medikamentöse Therapie empfiehlt sich spätestens zu diesem Zeitpunkt die Kontaktaufnahme/Verlegung des Patienten in eine spezialisierte Einrichtung mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit KHI.

Medikamentöse Behandlungsoptionen:

**Diazoxid:** (Wirkungseintritt nach 3-5 Tagen)

- Bei neonatal beginnendem KHI ist Diazoxid nur in ca. 5% aller Fälle wirksam. Diazoxid soll parallel zu Glukagon/Glucose parenteral begonnen werden. Die meisten Neugeborenen mit persistierendem KHI und nachgewiesener homozygoter oder compound-heterozygoter Mutation im *ABCC8*-Gen oder *KCNJ11*-Gen sprechen nicht oder nur unzureichend auf Diazoxid an.
- Die langfristigen Dosisanpassungen des Diazoxid erfolgen in Abhängigkeit vom Auftreten von Hypoglykämien (Cave: Der Dosisseffekt ist erst nach 36 Stunden beurteilbar). Muss die Diazoxidosis nicht mehr an das Körpergewicht angepasst werden und treten keine Hypoglykämien mehr auf,

ist ein (stationärer) Diazoxid-Auslassversuch sinnvoll (z.B. mit 8-12 Lebenswochen), da es sich um einen transienten Hyperinsulinismus oder eine Remission handeln könnte. Dies ist im weiteren Verlauf insbesondere auch sinnvoll, wenn die Dosis unter 5 mg/kgKG/d liegt.

- Auf mögliche weitere unerwünschte Arzneiwirkungen des Diazoxid achten (Hypertrichose dosisabhängig fast obligat, pulmonale Hypertonie, Neutropenie ca. 15%, Thrombopenie ca. 5%, Hyperurikämie ca. 5% - entsprechende Laborkontrollen z.B. anfangs alle 3 Monate, später alle 6 Monate).

Dosierung:

- Initial: 5,0-7,5 mg/kgKG/Tag begleitend zur Therapie mit Glukose und/oder Glukagon.
- Anpassung: Bei Bedarf alle zwei Tage um ca. 3-5 mg/kgKG/Tag steigern.
- Maximaldosis: Wenn unter einer Dosierung von 15 mg/kg/Tag über 5 Tage keine Wirkung vorhanden ist, ist von einem Diazoxid-resistenten Hyperinsulinismus auszugehen und die Diazoxidtherapie abzubrechen.  
**Komplettes Ansprechen** = Stabilisierung des Blutzuckerspiegels im euglykämischen Bereich bei altersentsprechender oraler Kohlenhydratzufuhr und Nahrungspausen ohne Glukagongabe.  
**Partielles Ansprechen** = deutliche Senkung des Glukosebedarfs, jedoch nicht auf eine altersentsprechende Kohlenhydratzufuhr und keine Normalisierung der Nüchtern toleranz. Damit ist eine Erweiterung der Therapie erforderlich.

### Hydrochlorothiazid:

Bei Diazoxid-Dosierungen > 10 mg/kg/d oder Ödemen kann zusätzlich Hydrochlorothiazid (0,5-1 mg/kg/Tag in 2 Gaben) gegeben werden (möglicherweise besteht zudem ein synergistischer Effekt zum Diazoxid). Insbesondere bei Frühgeborenen/Neugeborenen kann die durch Diazoxid verursachte Flüssigkeitsretention klinisch relevant werden (Linksherzbelastung, Lungenödem). Bei Langzeittherapie mit Hydrochlorothiazid sollte über das erhöhte Risiko für nichtmelanozytären Hautkrebs aufgeklärt werden.

### Somatostatinanaloge:

Somatostatinanaloge sind für den Einsatz im Säuglings-/Kindesalter und für die Indikation des KHI nicht zugelassen. Die Aufklärung der sorgeberechtigten Personen über den „Off-label use“ und deren Einwilligung muss daher sorgfältig dokumentiert werden. Somatostatinanaloge sollen nur bei fehlendem oder insuffizientem Ansprechen auf Diazoxid oder bei limitierenden Nebenwirkungen eingesetzt werden. Sie stellen die derzeit wirksamste verfügbare Medikamentengruppe für die Dauertherapie dar. Auch hier finden sich bei schwerem KHI Patienten die nur partiell auf das Somatostatinanalogon ansprechen.

### Octreotid (off label):

- Gabe einer „Testdosis“ von 10 µg/kg KG (s.c.) als ED sollte zu einem Blutzuckeranstieg in den eu- bis hyperglykämischen Bereich führen.
- 5-40 µg/kgKG/Tag s.c., in 3-4 Einzeldosen oder über eine Subkutanpumpe. Dosissteigerung um 3-5 µg/kgKG/d alle 2 Tage.

- **Cave: Es besteht ein erhöhtes Risiko für enterale Durchblutungsstörungen insbesondere bei Risikoneugeborenen (Nekrotisierende Enterokolitis);** Daher sollte eine Therapie nur bei klinisch gesunden Kindern möglichst erst ab einem Alter von 4-5 Wochen begonnen werden. Bei Frühgeborenen sollte bis zum errechneten Geburtstermin abgewartet werden!

#### **Lang wirksame Somatostatin-Analoga** (off-label):

Beginn nach Nachweisen der Wirksamkeit und der Verträglichkeit der Octreotidtherapie. Auch im Säuglingsalter nach individueller Risikoabwägung zu rechtfertigen.

- Lanreotid: 30-60mg (auch bis 120 mg) alle 4-6 Wochen tief s.c.. Cave: schmerzhaft, s.c. Knoten an den Injektionsstellen.
- Monatsdepot Octreotid (Startdosis 10 mg i.m. alle 4 Wochen, Datenlage unsicher, Empfehlungen zur Aufdosierung in der Literatur verfügbar)

#### **Weitere Therapieoptionen:**

- Für mTOR Inhibitoren (Sirolimus), Pasireotide, Small molecule corrector of KATP-channel (Sulfonylharnstoffe, Carbamazepin), Glucagon-like peptide 1 (GLP1), Insulinrezeptorblocker existieren bislang nur Einzelfallerfahrungen/-berichte, sodass diese an dieser Stelle nicht beurteilt werden können und klinischen Studien vorbehalten sind.

***Empfehlung: Die medikamentöse Dauertherapie soll mit Diazoxid begonnen werden. Bei unzureichender Wirksamkeit sollten Somatostatinanaloga eingesetzt werden.***

## **5.2 Notfalltherapie/Notfallausweis**

Bei Infekten/Nahrungsverweigerung besteht die Gefahr von Hypoglykämien. Die Notfallintervention mit Glukoseinfusion und Glukagon sollte in einem Notfallausweis niedergeschrieben werden. Auch die Information, dass Glukocorticoide nicht angewendet werden sollen, sollte dort vermerkt werden.

***Empfehlung: Alle Patienten sollen einen Notfallausweis mit genauen Anweisungen zur Medikamentenauswahl und –dosierung erhalten. Für die Notfalltherapie zuhause sollen die Eltern geschult und in die Anwendung des „Hypokit“ eingewiesen werden.***

## **5.3 Operative Therapie**

Die operative Therapie ist bei fokalen Formen, bei denen der Fokus einer vollständigen Entfernung zugänglich ist, die Methode der Wahl. Auch bei diffusen Formen, bei denen die häusliche Betreuung aufgrund unzureichender Wirkung der medikamentösen Therapie nicht möglich ist, sollte die operative Therapie erwogen werden. Vor jeder Operation soll die Diagnostik mit 18-F-Dopa PET-CT/MRT erfolgen.

Wegen der Seltenheit der Erkrankung und möglichen Folgen der Operation (exokrine Pankreasinsuffizienz, Diabetes) sollte die operative Therapie Zentren mit entsprechender Erfahrung (>5 operierte Fälle/Jahr) und Ausstattung (intraoperative histopathologische Beurteilung, Bildgebung) vorbehalten bleiben.

***Empfehlung: Bei fokalen Formen des KHI sollte die operative Entfernung des Fokus als heilende Intervention durchgeführt werden. Auch bei therapierschwierigen/-refraktären diffusen Formen kann eine Operation zur Reduktion der Inselzellmasse angestrebt werden. Die Operation sollte nur in einem Zentrum mit Erfahrung in der Pankreaschirurgie bei KHI und nur nach Durchführung einer 18-F-Dopascans erfolgen.***

## 5.4 Therapiekontrollen

### Fastentoleranz/Überprüfung der Therapie

Die Wirksamkeit der Therapie soll über mehrfach tägliche Dokumentation der Blutzuckerkonzentration erfolgen. Diese kann mit einem konventionellen POCT-Gerät erfolgen. Wünschenswert ist die kontinuierliche Glukosemessung oder Flash-Glukosemessung (CGM/FGM) der Gewebeglukosekonzentration. Dafür ist ein Kostenübernahmeantrag bei der Krankenversicherung erforderlich, da die Geräte durch den GBA nur bei Diabetes mellitus und bei Verordnung durch einen Diabetologen freigegeben sind.

Empfehlung: Die Wirksamkeit der Therapie soll durch Bestimmung der Glukosekonzentration im Blut mindestens 4-mal tgl. oder durch kontinuierliche Messung der Gewebeglukosekonzentration überprüft werden.

***Empfehlung: Evaluationen der Fastentoleranz unter stationären Bedingungen sind sinnvoll und sollten durchgeführt werden, um Dosierungen und die Therapie insgesamt zu überprüfen.***

### Entwicklungsdiagnostik

Bei Kindern mit KHI besteht ein erhebliches Risiko für eine gestörte neurologische Entwicklung durch rezidivierende Hypoglykämien. Frühzeitig sollte daher die Mitbetreuung an einem Sozialpädiatrischen Zentrum und die Durchführung strukturierter Entwicklungstest erfolgen.

***Empfehlung: Die Mitbetreuung an einem sozialpädiatrischen Zentrum sollte ab Diagnosestellung eingeleitet werden.***

## 5.5 Beendigung der Medikamentösen Therapie

Remission: Ein Teil der konservativ behandelten Patienten weist im Verlauf der ersten Lebensjahre oder aber auch im Schulalter eine vollständige oder teilweise Remission auf. Sichere prädiktive Faktoren zur Vorhersage von Remissionstendenz und –zeitpunkt fehlen jedoch.

## 6. Kontakte zu betroffenen Familien und Selbsthilfegruppe (Kongenitaler Hyperinsulinismus e.V.):

Internet: [www.hyperinsulinismus.de](http://www.hyperinsulinismus.de)

Email: [info@hyperinsulinismus.de](mailto:info@hyperinsulinismus.de)

## 7. Literatur

Cornblath M, Hawdon JM, Williams a. F, et al. (2000) Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics* 105:1141–5.

Glaser B, Ryan F, Donath M, Landau H, Stanley CA, Baker L, Barton DE, Thornton PS. Hyperinsulinism caused by paternal-specific inheritance of a recessive mutation in the sulfonylurea-receptor gene. *Diabetes* 1999 48 1652–57.

Banerjee I, Skae M, Flanagan SE, Rigby L, Patel L, Didi M, Blair J, Ehtisham S, Ellard S, Cosgrove KE, Dunne MJ, Clayton PE. The contribution of rapid KATP channel gene mutation analysis to the clinical management of children with congenital hyperinsulinism. *European Journal of Endocrinology* 2011 164 733–40.

Kapoor R et al (2013): Clinical and Molecular Characterisation of 300 patients with Congenital Hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol* 168(4):557-564.

Snider K et al (2013): Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism. *JCEM* 98(2): 355-363.

Mohnike K et al. (2014): Clinical and Genetic Evaluation of Patients with K-Channel Mutations from the German Registry for Congenital Hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr* 81(3): 156-168.

Arnoux JB, Verkarre V, Saint-Martin C, Montravers F, Brassier A, Valayannopoulos V, et al. Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet journal of rare diseases*. 2011;6:63.

Kühnen P et al (2012): Long-Term Lanreotide Treatment in Six Patients with Congenital Hyperinsulinism. *Horm Res Ped* 78(2):106-112.

Harris, D. L., Weston, P. J., Signal, M., Chase, J. G., & Harding, J. E. (2013). Dextrose gel for neonatal hypoglycaemia (the Sugar Babies Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 382(9910), 2077-2083.

Harris, D. L., Alsweiler, J. M., Ansell, J. M., Gamble, G. D., Thompson, B., Wouldes, T. A., & Brosnanhan, J. (2016). Outcome at 2 years after dextrose gel treatment for neonatal hypoglycemia: follow-up of a randomized trial. *The Journal of pediatrics*, *170*, 54-59.

Weston, P. J., Harris, D., Battin, M., Brown, J., Hegarty, J., & Harding, J. E. (2014). Oral dextrose gel for the treatment of hypoglycaemia in newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).

Hegarty, J. E., Harding, J. E., Gamble, G. D., Crowther, C. A., Edlin, R., & Alsweiler, J. M. (2016). Prophylactic oral dextrose gel for newborn babies at risk of neonatal hypoglycaemia: a randomised controlled dose-finding trial (the pre-hPOD study). *PLoS medicine*, *13*(10), e1002155.

Arya, V. B., Flanagan, S. E., Kumaran, A., Shield, J. P., Ellard, S., Hussain, K., & Kapoor, R. R. (2013). Clinical and molecular characterisation of hyperinsulinaemic hypoglycaemia in infants born small-for-gestational age. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, *98*(4), F356-F358.

Thornton, P. S., Stanley, C. A., De Leon, D. D., Harris, D., Haymond, M. W., Hussain, K., & Sperling, M. A. (2015). Recommendations from the pediatric endocrine society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children. *The Journal of pediatrics*, *167*(2), 238-245.

Stanley, C. A., Rozance, P. J., Thornton, P. S., De Leon, D. D., Harris, D., Haymond, M. W., & Sperling, M. A. (2015). Re-evaluating "transitional neonatal hypoglycemia": mechanism and implications for management. *The Journal of pediatrics*, *166*(6), 1520-1525.

Lachmann, M. J., Salgin, B., Kummer, S., Welters, A., Döing, C., Zenker, M., & Meissner, T. (2016). Remission of congenital hyperinsulinism following conservative treatment: an exploratory study in patients with KATP channel mutations. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, *29*(3), 281-287.

Adamkin, D. H. (2011). Clinical report—postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics*, peds-2010.

Wald, M., Lawrenz, K., Luckner, D., Seimann, R., Mohnike, K., & Schober, E. (2002). Glucagon therapy as a possible cause of erythema necrolyticum migrans in two neonates with persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *European journal of pediatrics*, *161*(11), 600-603.

Galcheva, S., Al-Khawaga, S., & Hussain, K. (2018). Diagnosis and Management of Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*.

Yorifuji T, Horikawa R, Hasegawa T, et al. Clinical practice guidelines for congenital hyperinsulinism. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2017;26(3):127-152. doi:10.1297/cpe.26.127.

Alkalay, A. L., Sarnat, H. B., Flores-Sarnat, L., Elashoff, J. D., Farber, S. J., & Simmons, C. F. (2006). Population meta-analysis of low plasma glucose thresholds in full-term normal newborns. *American journal of perinatology*, *16*(02), 115-120.

Cordeiro, H., Kummer, S., Welters, A., Teig, N., Klee, D., Mayatepek, E., & Meissner, T. (2017). Treatment with long-acting lanreotide autogel in early infancy in patients with severe neonatal hyperinsulinism. *Orphanet journal of rare diseases*, *12*(1), 108.

Van der Steen I, van Albada ME, Mohnike K, Christesen HT, Empting S, Salomon-Estebanez M, Greve Rasmussen A, Verrijn Stuart A, van der Linde AAA, Banerjee I, Boot AM. A Multicenter Experience with Long-Acting Somatostatin Analogues in Patients with Congenital Hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr*. 2018;89(2):82-89.

McMahon AW, Wharton GT, Thornton P, De Leon DD. Octreotide use and safety in infants with hyperinsulinism. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2017;26(1):26-31.

Salomon-Estebanez M, Flanagan SE, Ellard S, et al. Conservatively treated Congenital Hyperinsulinism (CHI) due to K-ATP channel gene mutations: reducing severity over time. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2016;11:163.

De Leon, D. D., & Stanley, C. A. (2017). Congenital hypoglycemia disorders: new aspects of etiology, diagnosis, treatment and outcomes: highlights of the proceedings of the congenital hypoglycemia disorders symposium, Philadelphia April 2016. *Pediatric diabetes*, 18(1), 3-9.

Sang, K. H. L. Q., Arnoux, J. B., Mamoune, A., Saint-Martin, C., Bellanne-Chantelot, C., Valayannopoulos, V., & Fabreguettes, J. R. (2012). Successful treatment of congenital hyperinsulinism with long-acting release octreotide. *European journal of endocrinology*, 166(2), 333-339.

Arya, V. B., Guemes, M., Nessa, A., Alam, S., Shah, P., Gilbert, C., & Hussain, K. (2014). Clinical and histological heterogeneity of congenital hyperinsulinism due to paternally inherited heterozygous ABCC8/KCNJ11 mutations. *European journal of endocrinology*, 171(6), 685-695.

Bellanné-Chantelot, Christine, et al. "ABCC8 and KCNJ11 molecular spectrum of 109 patients with diazoxide-unresponsive congenital hyperinsulinism." *Journal of Medical Genetics* 47.11 (2010): 752-759.

de Lonlay, Pascale, et al. "Heterogeneity of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia. A series of 175 cases." *European journal of pediatrics* 161.1 (2002): 37-48.

Demirbilek H, Hussain K. Congenital Hyperinsulinism: Diagnosis and Treatment Update. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2017;9(Suppl 2):69-87.

## 8. Verfahren zur Konsensbildung

**Siehe zur Leitlinie gehöriger separater Leitlinienreport.**

[www.awmf.org/leitlinien.html](http://www.awmf.org/leitlinien.html)

**Autoren:**

**Mitglieder der Arbeitsgruppe und regionale Ansprechpartner:**

Prof. Dr. T. Meissner (Koordinator, DGKED/DDG) und Dr. S. Kummer (DGKED)  
Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Moorenstr. 5  
40225 Düsseldorf  
Tel.:0211-811-7384

Fax: 0211-811-9512  
email: [thomas.meissner@med.uni-duesseldorf.de](mailto:thomas.meissner@med.uni-duesseldorf.de)  
email: [sebastian.kummer@med.uni-duesseldorf.de](mailto:sebastian.kummer@med.uni-duesseldorf.de)

Dr. Oliver Blankenstein (DGKED) und PD Dr. Peter Kühnen  
Institut für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie  
Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum (CVK)  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin  
Tel.: +49 (0)30-450 566292, Fax: +49 (0)30-450 566926  
email: [oliver.blankenstein@charite.de](mailto:oliver.blankenstein@charite.de)  
email: [peter.kuehnen@charite.de](mailto:peter.kuehnen@charite.de)

Prof. Dr. K. Mohnike (APS)  
Universitätskinderklinik  
O.v.Guericke-Universität Magdeburg  
Leipziger Str. 44  
39120 Magdeburg  
Tel.: +49 (0)391 / 67-24031  
Fax: +49 (0)391 / 67-290039  
email: [klaus.mohnike@med.ovgu.de](mailto:klaus.mohnike@med.ovgu.de)  
Kontakt: email: [susann.empting@med.ovgu.de](mailto:susann.empting@med.ovgu.de)

PD Dr. M. Lindner (APS)  
Universitätsklinikum Frankfurt  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt/Main  
Tel.: +49 (0)69 6301 4594,  
Fax +49 (0)69 6301 81658  
email: [martin.lindner@kqu.de](mailto:martin.lindner@kqu.de)

Prof. Dr. R. Santer (DGKJ)  
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Universitäts-Klinikum Eppendorf  
Martini Str. 52  
20246 Hamburg  
Telefon 040 / 7410-53710, Fax 040 / 7410-56941  
e-mail: [r.santer@uke.uni-hamburg.de](mailto:r.santer@uke.uni-hamburg.de)

**Erstellungsdatum:** 10/2019

Nächste Überprüfung geplant: 10/2024 (max. 5 Jahre Gültigkeit)