



**UNIVERSITÄTS
KLINIKUM** FREIBURG

ZKJ ZENTRUM FÜR KINDER-
UND JUGENDMEDIZIN

Notfallmanagement bei ketotischen Glykogenosen

Sarah Grünert

26. Mai 2019



Hypoglykämie



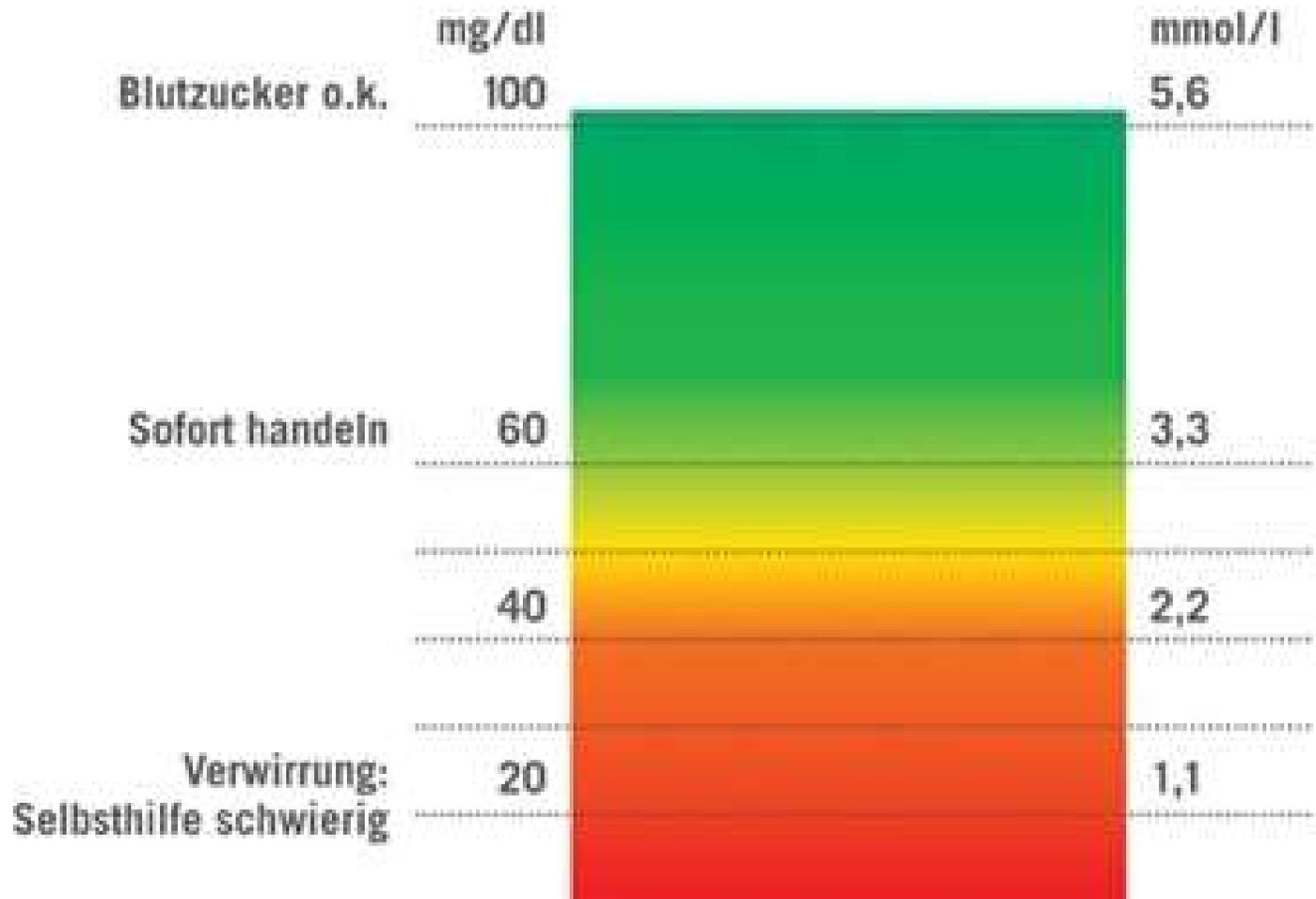
- Schwere Unterzuckerungen können lebensgefährlich sein
- Hypoglykämien können zu schweren Folgeschädigungen führen

Hypoglykämie

- Insbesondere das Gehirn ist auf eine kontinuierliche Zufuhr von Glucose angewiesen
- Bei schweren Unterzuckerungen kommt es zu Funktionsstörungen der Zellen und ggf. zum Absterben von Nervenzellen durch Energiemangel
- Nervenzellen können nicht neu gebildet werden
- => neurologische Folgeschäden



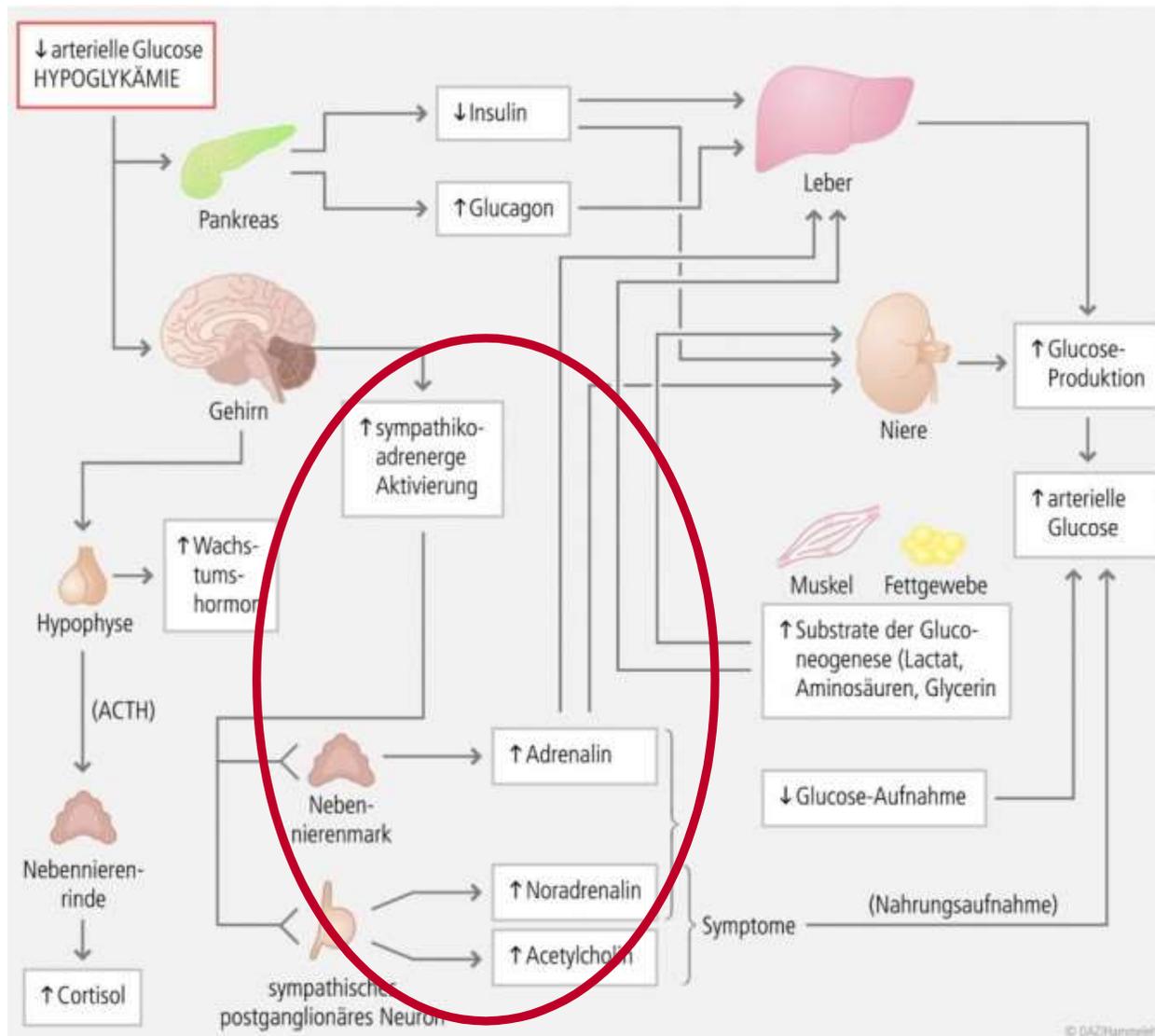
Schweregrad von Hypoglykämien



Was passiert bei einer Hypoglykämie

- Ausschüttung verschiedener Stress-Hormone
=> Symptome aufgrund hormoneller Gegenregulation
- Zucker- bzw. Energiemangel im Gehirn
=> neurologische Symptome

Was passiert bei einer Hypoglykämie



Woran merkt man, dass eine Unterzuckerung droht?

Symptome aufgrund der hormonellen Gegenreaktion

- Zittern
- Heißhunger
- Angst
- Reizbarkeit
- Herzrasen
- Schweißausbruch
- Kribbeln in Lippen, Armen oder Beinen

Woran merkt man, dass eine Unterzuckerung droht?

Symptome aufgrund der hormonellen Gegenreaktion

- Zittern
- Heißhunger
- Angst
- Reizbarkeit
- Herzrasen
- Schweißausbruch
- Kribbeln in Lippen, Armen oder Beinen

Symptome aufgrund von Zuckermangel im Gehirn

- Unkonzentriertheit, Verwirrtheit
- Langsamkeit
- Doppelsehen
- Sprachstörungen
- Aggressivität, Albernheit
- Bewusstseinstäubung bis zur Bewusstlosigkeit

Vorsicht!

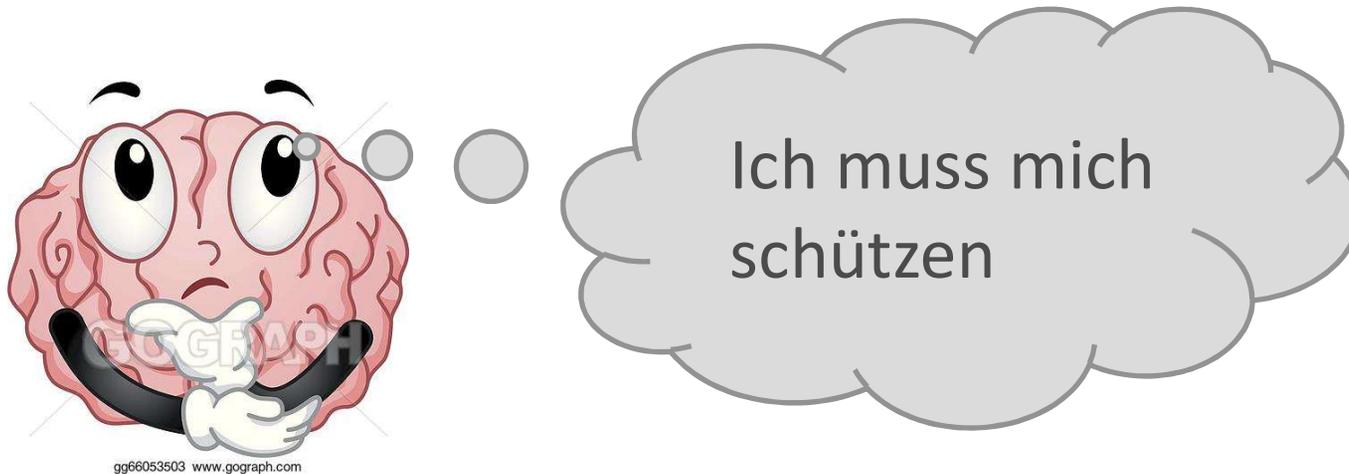
- Häufige Unterzuckerungen führen zu einer Art „Gewöhnung“!
- Unterzuckerungssymptome (insbesondere die Stressantwort) sind dann weniger ausgeprägt und können nicht gut wahrgenommen werden
- Gefahr, Unterzuckerungen erst spät zu bemerken!

„Hypoglykämie-assoziierte autonome Neuropathie“

- Warum bemerkt man Unterzuckerungen nicht?
- Warum bleibt die Stressantwort aus?

Mechanismus

- Bei vielen Unterzuckerungen

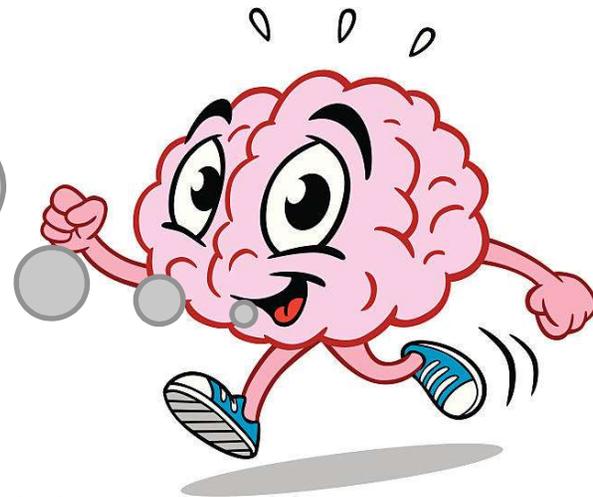


- Schwere Unterzuckerungen können das Gehirn schädigen
- Aktivierung von Glukose-Transportern, die deutlich mehr Glukose in das Gehirn leiten

Mechanismus

- Beispiel:
- Kind mit 40er-Blutzucker => eigentlich sollte dringend gegessen werden
- Gleichzeitig aber im Gehirn Wert von 60 mg/dl

„Och, mir geht's gut, ich könnte einen 1 000-Meter-Lauf machen.“



- Hormonelle Gegenregulation bleibt aus
- Hypoglykämie wird nicht erkannt

Probleme

- Hormonelle Aktivierung verspätet
- Hormone fehlen als Botenstoffe, die den Transport von Zucker zum Gehirn bewirken, bzw. für die Gegenregulation (z.B. Stimulation der Gluconeogenese etc.)
- Unterzuckerung wird nicht bemerkt

Risikofaktoren für Hypoglykämien

- Fieberhafte Infekte
- Magen-Darm-Infekte
- Sport

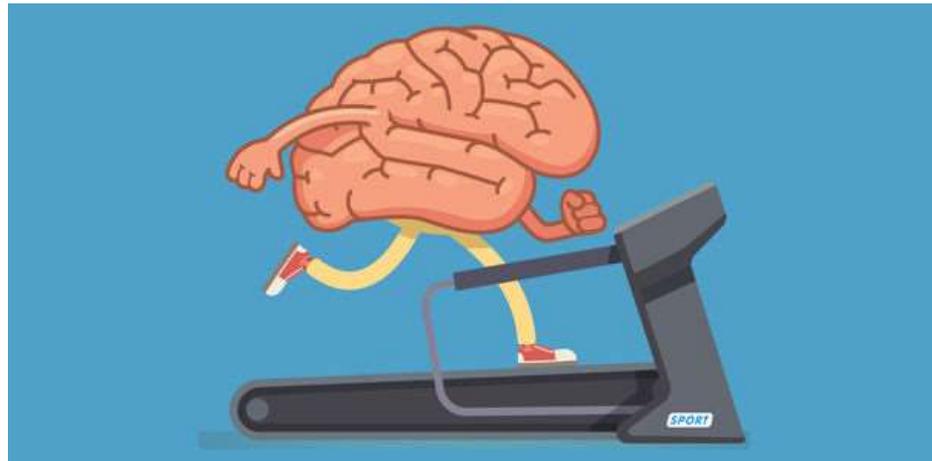
Energiezufuhr



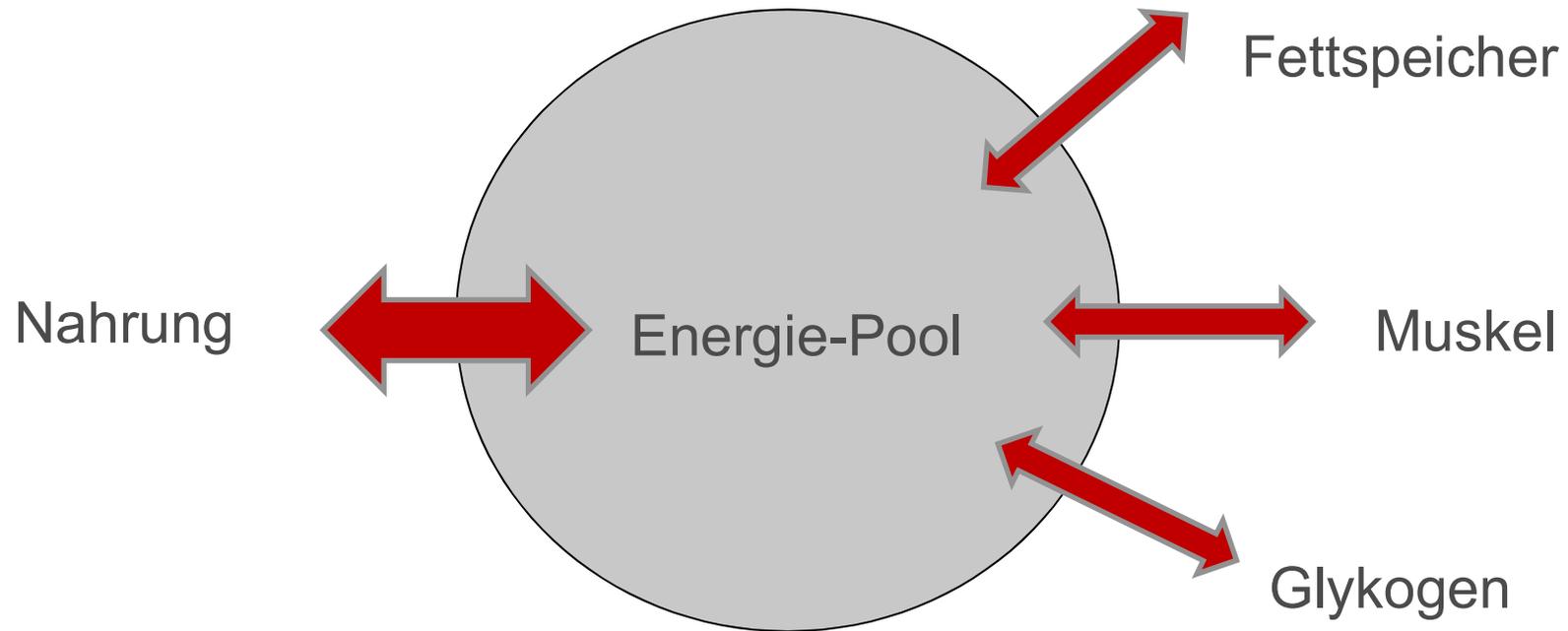
Energieverbrauch

Katabolismus

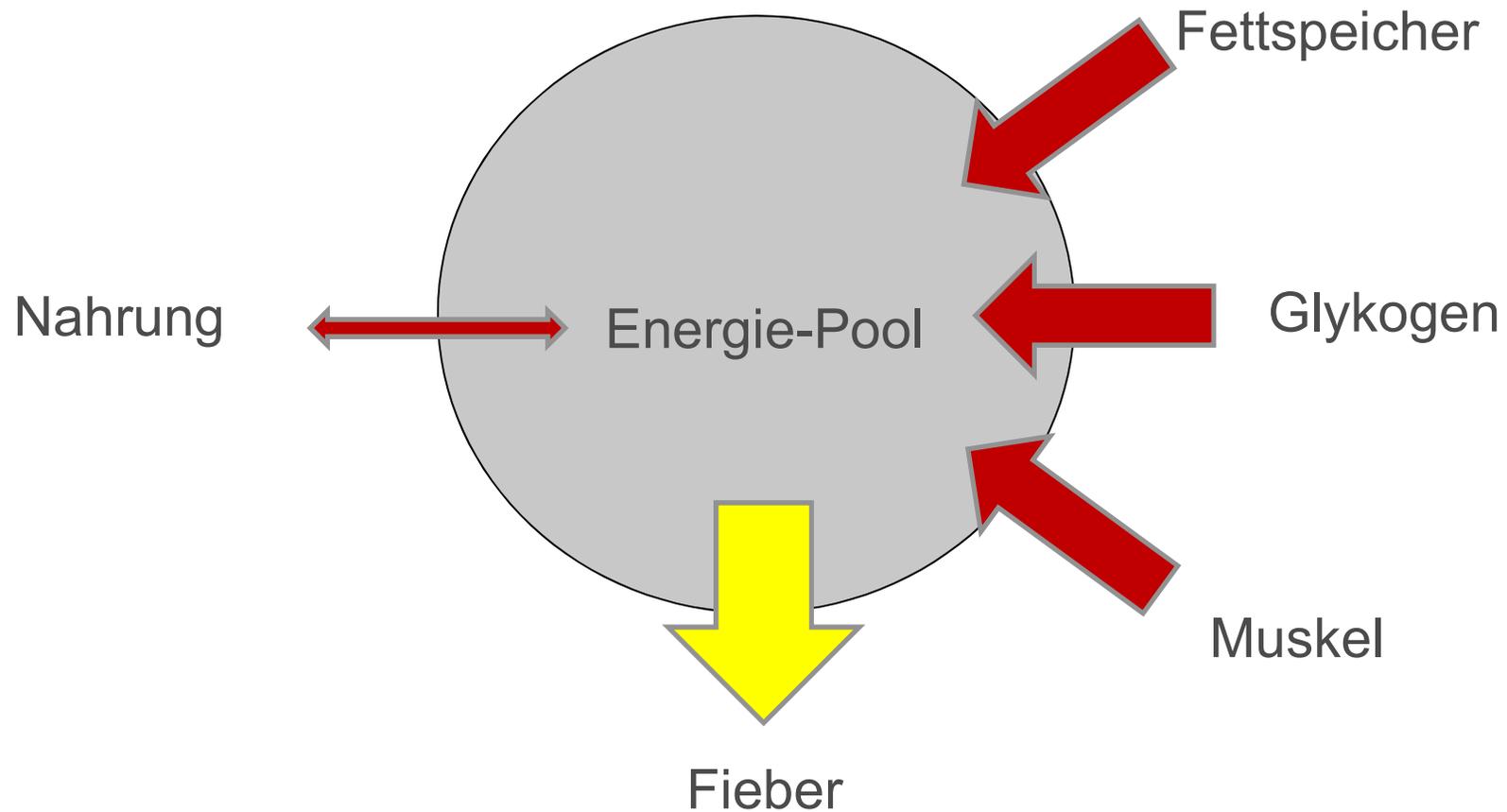
- Energiemangel
- Stoffwechsel ist auf „Abbau“ geschaltet
- Normalerweise würde im katabolen Stoffwechsel Glykogen zu Glucose abgebaut, um den Blutzucker zu stabilisieren



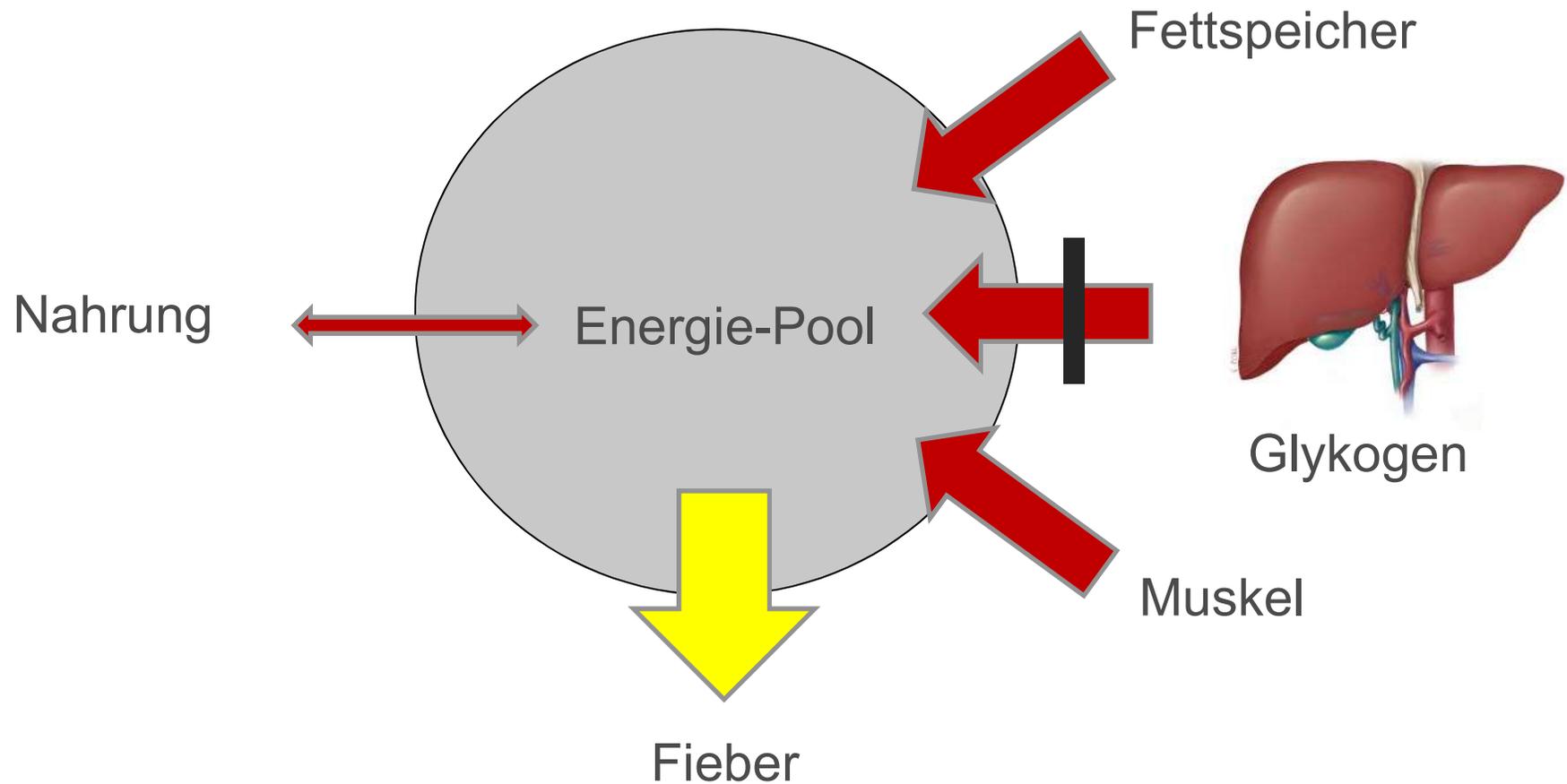
Ausgeglichene Stoffwechsellage



Katabolismus beim Gesunden



Katabolismus bei Glykogenose mit Hypoglykämie



Was tun bei Hypoglykämien?

Erst essen, dann messen!

Im Fall einer Unterzuckerung „schnelle“
Kohlenhydrate

Traubenzucker

Fruchtsaft

Jubin Gel

Maltodextrin-Lösung

Hinterher „langsame Kohlenhydrate“/ Protein

BZ nach 10-15 min und nach 30 min nachmessen!



Notfallregime zuhause

- Erhöhter Kohlenhydratbedarf bei Fieber!
- Für jedes Grad Fieber muss man einen erhöhten Energiebedarf von ca. 10% rechnen!

38° C => 10% mehr

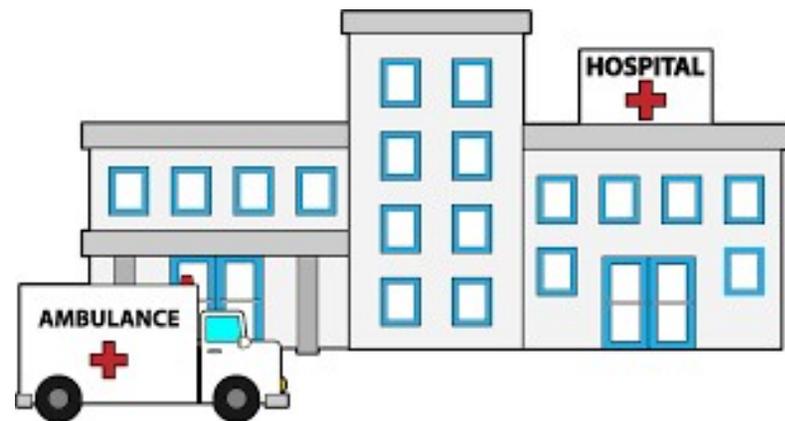
39° C => 20% mehr

40° C => 30% mehr



Wann ist eine Klinikvorstellung nötig?

- Bei Magen-Darm-Infekten
- Bei hochfieberhaften Infekten
- Bei unzureichender oraler Nahrungsaufnahme



Impfungen

- Alle Impfungen entsprechend STIKO-Empfehlung
- Kinderkrankheiten wesentlich gefährlicher als mögliche Impfreaktionen
- Nach der Impfung kann vorbeugend Paracetamol zur Vermeidung einer fieberhaften Reaktion gegeben werden



Notfallausweis

- Unbedingt notwendig!
- Sollte bei jeder ärztlichen Vorstellung vorgezeigt werden
- Mindestens englisch-sprachig
- Insbesondere auf Urlaubsreisen wichtig
- Kurze Informationen zum Krankheitsbild
- Kontaktdaten des behandelnden Stoffwechselzentrums



Notfallausweis



Notfallausweis

- Vorlage der Selbsthilfegruppe
- Kann/Soll individuell von den Stoffwechsellaboren angepasst werden
- Auf Briefpapier der jeweiligen Einrichtung möglich

Notfallausweis

Medizinischer Notfallausweis

für ketotische Glykogenose Typen 0/III/VI/IX

Patient/-in: Geburtsdatum:

Diagnose:

Bei dem o.g. Patienten besteht eine **hepatische Glykogenose**. Patienten mit diesem Stoffwechseldefekt sind aufgrund eines Enzymmangels nicht in der Lage, in Nüchternphasen ausreichend Glucose aus Leberglykogen zur Stabilisierung des Blutzuckers bereitzustellen, und daher auf eine regelmäßige Kohlenhydratzufuhr angewiesen. Es besteht ein **hohes Risiko für Unterzuckerungen**. Weitere klinische Symptome können sein: Hepatomegalie, verzögertes Wachstum sowie manchmal muskuläre Symptome, einschließlich einer Kardiomyopathie. Zu möglichen Laborauffälligkeiten zählen neben der Hypoglykämie eine Hyperketonämie, Hyperlipidämie und erhöhte Lebertransaminasen.

Die wichtigste Maßnahme ist die **Vermeidung längerer Nüchternphasen** und somit einer katabolen Stoffwechsellage. Neben einer speziellen Diät mit regelmäßigen Mahlzeiten gehören zur Langzeittherapie auch der Einsatz von komplexen Kohlenhydraten wie ungekochter Maisstärke (z.B. Mondamin) oder Glycosade sowie die Gabe von Proteinpulver.

Das Risiko für Hypoglykämien besteht vor allem im Rahmen fieberhafter Infekte oder Magen-Darm-Infekte. Häufig ist in solchen Phasen eine stationäre Behandlung mit parenteraler Glucosezufuhr erforderlich, um Unterzuckerungen sicher zu vermeiden.

Sollte der Patient seine übliche Diät nicht einhalten können, erbrechen, oder mehr als 3-4 Std. fasten müssen, wird die **sofortige Vorstellung bei einem Arzt in der Klinik** empfohlen.

Bei Anknüpfung in der Notaufnahme muss der Patient sofort durch einen Arzt gesehen und eine entsprechende Behandlung unverzüglich eingeleitet werden:

- Umgehende Bestimmung von **Blutzucker**, Ketonen und Elektrolyten
- Beginn einer **Glucose-Elektrolyt-Infusion** nach untenstehendem Schema (notwendige Glucosemenge je nach Körpergewicht)
- Die Gabe von **Glucagon ist kontraindiziert**.
- Initial stündliche Blutzuckerkontrollen und Anpassung der Infusionsrate je nach Blutzuckerspiegel. **Ziel-Blutzuckerspiegel: 75-100 mg/dl = 4,2-5,5 mmol/l**. Zielwert für Ketonkörper im Blut (β -OHB): 0,0-0,2 mmol/L
- Die Infusion darf nicht unterbrochen oder beendet werden, bevor der/die Patient/-in die normale Nahrungsaufnahme einschließlich Maisstärke wieder toleriert. Sobald die enterale Aufnahme wieder toleriert wird, sollte die intravenöse Glukoseinfusion langsam über 2-3 Stunden ausgeschlichen werden. Eine plötzliche Beendigung der Infusion kann aufgrund der unter Infusion hohen Insulinspiegel und der nicht funktionierenden Gegenregulation zu reaktiven Hypoglykämien führen.

(Forts. auf Rückseite)

Erstellt auf Basis einer Vorlage für die Glykogenose Typen 0/III/VI/IX, zur Verfügung gestellt von der SHG Glykogenose Deutschland e.V. Ausführliche Infos zur Stoffwechsellage siehe glykogenose.de



Benötigte Glucosezufuhr:

Gewicht (kg)	Glucosezufuhr in g/h
5	2,5
10	5
15	7
20	8
25	9
30-45	10
ab 46	10-11

1 g/h Glucose entspricht
10 ml/h einer 10% igen Glucose-Lösung
oder 20 ml/h einer 5% igen Glucose-Lösung

Cave: Elektrolytzusatz notwendig!

(z.B. 10% Glucose / 0,45% NaCl)

Vorgehen bei Operationen:

Bei notwendigen Operationen sollten immer **zwei sichere i.v.-Zugänge** gelegt werden. Die Glucose-Zufuhr darf intraoperativ keinesfalls unterbrochen werden!

Bei Patienten mit hepatischen Glykogenosen besteht eine mögliche erhöhte Sensitivität gegenüber nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien. Depolarisierende Muskelrelaxantien wie Succinylcholin (Succinylcholin) sollten aufgrund des Risikos einer Rhabdomyolyse nicht eingesetzt werden.

Medikamente:

Folgende Medikamente sollten bei Patienten mit hepatischen Glykogenosen möglichst vermieden werden: Augmentin (Amoxicillin/Clavulansäure), Steroide, Wachstumshormon, Statine, DDAVP (Minirin) und Betablocker.

Kontaktdaten des betreuenden Arztes/Stoffwechselzentrums:

Datum, Stempel und Unterschrift des Arztes

Erstellt auf Basis einer Vorlage für die Glykogenose Typen 0/III/VI/IX, zur Verfügung gestellt von der SHG Glykogenose Deutschland e.V. Ausführliche Infos zur Stoffwechsellage siehe glykogenose.de



Hintergrundinformationen

Medizinischer Notfallausweis

für ketotische Glykogenose Typen 0/III/VI/IX

Patient/-in:

Geburtsdatum:

Diagnose:

Bei dem o.g. Patienten besteht eine **hepatische Glykogenose**. Patienten mit diesem Stoffwechseldefekt sind aufgrund eines Enzymmangels nicht in der Lage, in Nüchternphasen ausreichend Glucose aus Leberglykogen zur Stabilisierung des Blutzuckers bereitzustellen, und daher auf eine regelmäßige Kohlenhydratzufuhr angewiesen. Es besteht ein **hohes Risiko für Unterzuckerungen**. Weitere klinische Symptome können sein: Hepatomegalie, verzögertes Wachstum sowie manchmal muskuläre Symptome, einschließlich einer Kardiomyopathie. Zu möglichen Laborauffälligkeiten zählen neben der Hypoglykämie eine Hyperketonämie, Hyperlipidämie und erhöhte Lebertransaminasen.

Informationen zur Therapie und möglichen Risikosituationen

Die wichtigste Maßnahme ist die **Vermeidung längerer Nüchternphasen** und somit einer katabolen Stoffwechsellage. Neben einer speziellen Diät mit regelmäßigen Mahlzeiten gehören zur Langzeittherapie auch der Einsatz von komplexen Kohlenhydraten wie ungekochter Maisstärke (z.B. Mondamin) oder Glycosade sowie die Gabe von Proteinpulver.

Das Risiko für Hypoglykämien besteht vor allem im Rahmen fieberhafter Infekte oder Magen-Darm-Infekte. Häufig ist in solchen Phasen eine stationäre Behandlung mit parenteraler Glucosezufuhr erforderlich, um Unterzuckerungen sicher zu vermeiden.

Kriterien für die Vorstellung in der Klinik

- Einhalten der üblichen Diät nicht möglich
- Erbrechen
- Fastenzeit von mehr als 3-4 Stunden

Behandlung in der Klinik

Bei Ankunft in der Notaufnahme muss der Patient sofort durch einen Arzt gesehen und eine entsprechende Behandlung unverzüglich eingeleitet werden!

Nicht abwimmeln oder verträsten lassen!



Diagnostik

Sofortige Bestimmung von



- Blutzucker
- Ketonen
- Elektrolyte

Befunde innerhalb weniger Minuten erhältlich

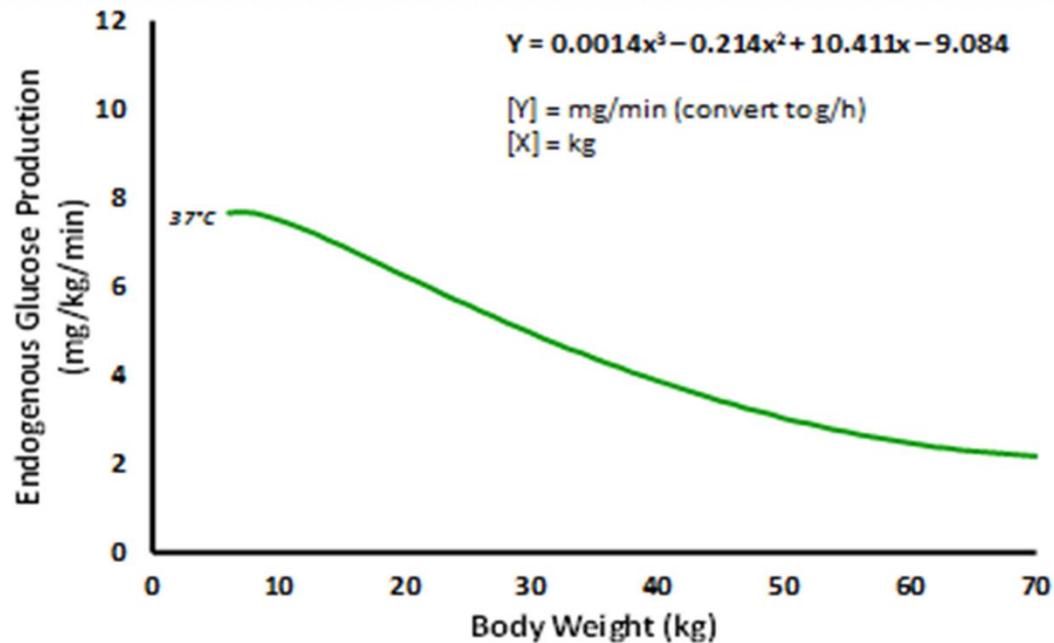
Infusionstherapie

- Ärztliche Entscheidung, ob eine intravenöse Therapie notwendig ist, oder ob ggf. die orale Glucose-Gabe (z.B. über Magensonde) möglich ist



Benötigte Glucosemenge

Endogenous glucose production vs. body weight



Benötigte Glucosemenge

Endogenous glucose production vs. body weight

Bier DM et al. Diabetes. 1977		$Y = 0.0014x^3 - 0.214x^2 + 10.411x - 9.084$			
		X=weight in kg			
weight (kg)	mg/min glc production	g/h glc production	ml/h Glc 10%	new!!! 2016 Glc 10%	
5	37,8	2,3	23	28	don't use weight to calculate rate if weight is >45kg
10	75,0	4,5	45	56	
15	103,7	6,2	62	78	then production is 10-11g/h (needs 100-110ml/h)
20	124,7	7,5	75	94	
25	139,3	8,4	84	104	
30	148,4	8,9	89	111	
35	153,2	9,2	92	115	
40	154,6	9,3	93	116	
45	153,6	9,2	92	115	
50	151,5	9,1	91	114	
55	149,1	8,9	89	112	
60	147,6	8,9	89	111	
65	148,0	8,9	89	111	
70	151,3	9,1	91	113	
80	171,0	10,3	103	128	
90	215,1	12,9	129	161	
100	292,0	17,5	175	219	
110	410,1	24,6	246	308	final amount in ml D10:
110	410,1	24,6	246	308	307,6 125%
					369,1 150%

Benötigte Glucosemenge Notfallplan

Benötigte Glucosezufuhr:

Gewicht (kg)	Glucosezufuhr in g/h
5	2,5
10	5
15	7
20	8
25	9
30-45	10
ab 46	10-11

1 g/h Glucose entspricht
10 ml/h einer 10% igen Glucose-Lösung
oder 20 ml/h einer 5% igen Glucose-Lösung

Cave: Elektrolytzusatz notwendig!

(z.B. 10% Glucose / 0,45% NaCl)

Vorteile:

- Keine regelmäßige Aktualisierung des Notfallplans nach Gewicht erforderlich
- Gültig für i.v. oder orale Gabe

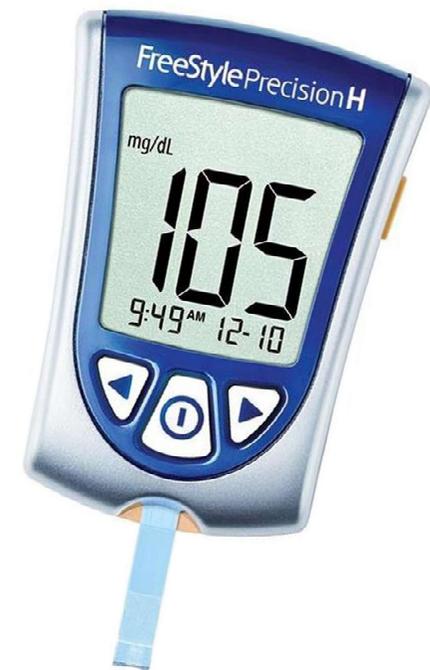
Glucagon

- Glucagon ist ein häufig eingesetztes Notfallmedikament bei Unterzuckerungen (insbesondere bei Diabetikern, vom Rettungsdienst)
- Die Gabe von Glucagon ist bei Glykogenosen kontraindiziert!
- Wirkung nur bei funktionierender Glykogenolyse



Ziel-BZ und Kontrollen

- Initial stündliche Blutzuckerkontrollen
- Anpassung der Infusionsrate je nach Blutzuckerspiegel
- **Ziel-Blutzuckerspiegel: 75-100 mg/dl**



Glucoseinfusion

- Infusion darf nicht unterbrochen oder beendet werden, bevor der/die Patient/-in die normale Nahrungsaufnahme einschließlich Maisstärke wieder toleriert
- Glucoseinfusion „ausschleichen“ (über 2-3h)
- Eine plötzliche Beendigung der Infusion kann aufgrund der unter Infusion hohen Insulinspiegel und der nicht funktionierenden Gegenregulation zu reaktiven Hypoglykämien führen.



Operationen



- Hohes Risiko bei Operationen!
- Zwei sichere i.v.-Zugänge
- Anästhesie unbedingt vorher über Stoffwechseldefekt informieren
- Rücksprache Stoffwechselspezialist mit zuständigem Anästhesisten vor OP
- Info Anästhesist: Infusion darf zu keiner Zeit unterbrochen werden
- Auch nicht für Transport
- OPs soweit möglich in Stoffwechselzentrum

Anästhesie

- Bei Patienten mit hepatischen Glykogenosen besteht eine mögliche erhöhte Sensitivität gegenüber nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien
- Depolarisierende Muskelrelaxantien wie Suxamethonium (Succinylcholin) sollten aufgrund des Risikos einer Rhabdomyolyse nicht eingesetzt werden

Medikamente

Folgende Medikamente sollten bei Patienten mit hepatischen Glykogenosen möglichst vermieden werden:

- Augmentin (Amoxicillin/Clavulansäure)
- Steroide
- Wachstumshormon
- Statine
- DDAVP (Minirin)
- Betablocker



Kontaktdaten Stoffwechszentrum

- Frühzeitige Rücksprache mit behandelndem Stoffwechszentrum bei stationärer Aufnahme oder geplanter OP gewünscht
- Idealerweise 24h-Notfallhandy



Fragen

