

## Leitlinien der Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ)

Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE) als Sektion der  
 der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ)  
 sowie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)  
 Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie

AWMF-Leitlinien-Register	Nr. 027/045	Entwicklungsstufe:	1 + IDA
--------------------------	-------------	--------------------	---------

# Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie des Kongenitalen Hyperinsulinismus (KHI)

Die folgenden Empfehlungen wurden von den ärztlichen Mitgliedern der Arbeitsgruppe erstellt. Bis zur Erarbeitung einer AWMF Leitlinie sollen diese Empfehlungen bei der Betreuung von Patienten mit V.a. Kongenitalen Hyperinsulinismus oder nachgewiesener Erkrankung unterstützen.

Darüber hinaus ist aber die 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.

Wünschenswert wäre auch die Aufnahme aller Patienten in die Deutsche Datenbank 'Kongenitaler Hyperinsulinismus', sowie die Unterstützung bei den laufenden und geplanten Projekten (s.u.) zu wichtigen klinischen Fragen.

### Das Wichtigste in Kürze:

1. Erkennen von Hypoglykämien – Blutzuckermessung bei jedem kranken Neugeborenen, da die Symptome unspezifisch sind (Blässe, Apathie, Krampfanfälle etc.)
2. Neuroprotektion durch konsequentes Vermeiden von Hypoglykämien
  - Aufrechterhaltung eines Blutzuckerspiegels > 55 mg/dl (3 mmol/l) durch Glukose i.v. über z.B. zentralvenösen Zugang/Nabelvenenkatheter. Zusätzlich Glukosepolymere (Maltodextrin) über nasogastrische Sonde.
  - Glukagon i.v. 1 mg/Tag (bis zu 4 mg/Tag in Einzelfällen bei makrosomen Neugeborenen). Bei Hyperinsulinismus ist kontinuierlich verabreichtes Glukagon das wirksamste Medikament zur Aufrechterhaltung der Euglykämie.

**Anmerkung:** Glukokortikoide sind unwirksam und nicht indiziert!

3. Diagnostische Kriterien für KHI:
  - Glukosebedarf > 8-10 mg/kg/min (insbesondere für Neugeborene diagnostisch richtungsweisend).
  - Glukagontest (100 µg/kg s.c. oder i.m., max. 1 mg), führt zu Blutzuckeranstieg > 30% des Ausgangswertes in 10-30 min.
  - Insulin > 3 mU/l während Hypoglykämie mit Blutzuckerspiegel < 35 mg/dl (2,0 mmol/l). Auch bei Fehlen dieses Kriteriums kann ein Hyperinsulinismus vorliegen.
  - Ammoniak erhöht bei Glutamat-Dehydrogenase-Hyperinsulinismus
4. Kontaktaufnahme mit einem Behandlungszentrum (Regionale Ansprechpartner s.u.)
5. Medikamentöse Therapie

### Erfolgskriterium des Ansprechens auf medikamentöse Therapie:

Komplettes Ansprechen = Stabilisierung des Blutzuckerspiegels im euglykämischen Bereich bei altersentsprechender oraler Kohlehydratzufuhr

Partielles Ansprechen = deutliche Senkung der Glukosebedarfs, jedoch nicht auf eine altersentsprechende Kohlehydratzufuhr. Anreicherung der Nahrung mit Kohlenhydraten und/oder nächtliche Sondierung erforderlich.

- **Diazoxid** bis 15 mg/kg/Tag in 2-3 Dosen für 5-7 Tage. Beginnen mit 5,0-7,5 mg/kg/Tag. Dann alle zwei Tage gegebenenfalls um ca. 5 mg/kg KG steigern. Wenn bei 15 mg/kg/Tag keine Wirkung vorhanden ist, sollte der Therapieversuch als "kein Ansprechen auf Diazoxid" abgebrochen werden. Bei Dosierungen > 10 mg/kg/d sollte zusätzlich (insbesondere bei Flüssigkeitsretention) Hydrochlorothiazid (0,5-1 mg/kg/Tag in 2 Gaben) eingesetzt werden (möglicherweise synergistischer Effekt zum Diazoxid). 75-90 % der Neugeborenen mit CHI sprechen nicht oder nur unzureichend auf Diazoxid an.
- Bei Diazoxid-Resistenz **Octreotid** (5-30 µg/kg/Tag s.c.). Beginnen mit 10 µg/kg/Tag. Pumpentherapie s.c. möglich. In Einzelfällen wurden auch höhere Dosen eingesetzt.
- Gegebenfalls vorübergehend **Glukagon** Dauerinfusion 1 (-4) mg/kg /Tag

**Anmerkung:** Bis zum bis Alter von etwa 8 Wochen besteht die Chance auf eine spontane Heilung (transiente Form) unabhängig von der Ausprägung des KHI. Spontanremissionen zu späteren Zeitpunkten sind ebenfalls beschrieben.

#### 6. Lokalisationsdiagnostik zur Differenzierung von diffuser und fokaler Form.

Bei molekulargenetischem Nachweis einer diffusen Form mit homozygot oder compound-heterozygotem Mutationsbefund in *ABCC8* bzw. *KCNJ11* oder Mutation in Glukokinase (*GCK*) bzw. Glutamatdehydrogenase (*GLUD1*) ist eine Lokalisationsdiagnostik nicht notwendig.

Zur Festlegung der weiteren therapeutischen Möglichkeiten (operativ oder medikamentös) sollte bei allen nicht molekulargenetisch identifizierten Fällen, bei denen eine operative Therapie erwogen wird, eine Lokalisationsdiagnostik erfolgen. Methode der Wahl: 18F-Dopa-PET/CT (ausreichende Erfahrung in der Durchführung und Auswertung bei KHI im Kindesalter ist unbedingt notwendig, siehe Ansprechpartner). Niemals Operation ohne Lokalisationsdiagnostik!

- Entscheidung über die weitere Therapie: Bei Patienten mit diffuser Form sollte die Möglichkeit der konservativen Therapie mit Diazoxid, Octreotid (s.c.- Pumpe), Nifedipin, Ernährung, evtl. auch kurzfristig s.c.Glukagonpumpe, ggf. auch in Kombination, möglichst ausgeschöpft werden.
- Stellen der Operationsindikation: Eine Operation ist indiziert bei fokalen oder selten auch therapieresistenten diffusen Formen des Hyperinsulinismus:
  - Nachweis einer fokalen Läsion im PET/CT. (Großzügige Operationsindikation, wenn keine Remissionstendenz, da Chance auf komplette Heilung.)
    - Komplette Entfernung des Fokus. Intraoperative Histologie; erfahrenes Team aus Chirurgen und Pathologen erforderlich. So sparsam und pankreaserhaltend wie möglich operieren.
  - Bei unzureichender Wirkung der konservativen Behandlung (Medikamente und Ernährungstherapie, inklusive Octreotid-Behandlung), so dass eine häusliche Betreuung des Patienten nicht möglich ist.
  - Bei kompletter Therapieresistenz und diffuser Form: 95-97% Resektion

7. Für Betreuung von KHI-Patienten ist eine Spezialambulanz notwendig.

8. Molekulargenetische Diagnostik und Humangenetische Beratung einleiten.

---

## Literatur:

### Genauerer finden sie u.a. in folgenden Publikationen:

1. T. Meissner, E. Mayatepek: Kongenitaler Hyperinsulinismus. Monatsschr Kinderheilkd 2005; 153: 483-494.
2. K. Mohnike, O. Blankenstein, H. Minn, W. Mohnike, F. Fuchtnner, T. Otonkoski: 18F-Dopa-Positron Emission Tomography for preoperative localization in congenital hyperinsulinism. Horm Res 2008; 70: 65-72.
3. K. Mohnike, O. Blankenstein, H. Minn, W. Mohnike, F. Fuchtnner, T. Otonkoski: [ 18 F]-DOPA Positron Emission Tomography for Preoperative Localization in Congenital Hyperinsulinism. Horm Res 2008; 70: 65-72.
4. W. Barthlen, O. Blankenstein, H. Mau, M. Koch, C. Hohne, W. Mohnike, T. Eberhard, F. Fuechtnner, B. Lorenz-Depiereux, K. Mohnike: Evaluation of [18F]Fluoro-L-DOPA Positron Emission Tomography-Computed Tomography for Surgery in Focal Congenital Hyperinsulinism. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 869-875.
5. K. Mohnike, O. Blankenstein, A. Pfuetzner, S. Pötzsch, E. Schober, S. Steiner, O.T. Hardy, A. Grimberg,

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

#### Weitere aktuelle Literatur:

1. Di Candia S, Gessi A, Pepe G, Sogno Valin P, Mangano E, Chiumello G, Gianolli L, Proverbio M, Mora S. Identification of a diffuse form of hyperinsulinemic hypoglycemia by 18F-DOPA PET/CT in a patient carrying a novel mutation of the HADH gene. Eur J Endocrinol. 2009; 160:1019-23
2. James C, Kapoor RK, Ismail D, Hussain K. The genetic basis of congenital hyperinsulinism. J Med Genet. 2009; 46: 289-99
3. González-Barroso MM, Giurgea I, Bouillaud F, Anedda A, Bellanné-Chantelot C, Hubert L, de Keyzer Y, de Lonlay P, Ricquier D. Mutations in UCP2 in congenital hyperinsulinism reveal a role for regulation of insulin secretion. 2008;3: e3850
4. Meissner T, Marquard J, Cobo-Vuilleumier N, Maringa M, Rodríguez-Bada P, García-Gimeno MA, Baixeras E, Weber J, Olek K, Sanz P, Mayatepek E, Cuesta-Muñoz AL. Diagnostic difficulties in glucokinase hyperinsulinism. Horm Metab Res. 2009;41:320-6
5. Kelly A, Tang R, Becker S, Stanley CA. Poor specificity of low growth hormone and cortisol levels during fasting hypoglycemia for the diagnoses of growth hormone deficiency and adrenal insufficiency. Pediatrics. 2008;122:e522-8.
6. Gussinyer M, Clemente M, Cebrián R, Yeste D, Albusu M, Carrascosa A. Glucose intolerance and diabetes are observed in the long-term follow-up of nonpancreatectomized patients with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy due to mutations in the ABCC8 gene. Diabetes Care. 2008;31:1257-9.
7. Ribeiro MJ, Boddaert N, Delzescaux T, Valayannopoulos V, Bellanné-Chantelot C, Jaubert F, Verkarre V, Nihoul-Fékété C, Brunelle F, De Lonlay P. functional imaging of the pancreas: the role of [18F]fluoro-L-DOPA PET in the diagnosis of hyperinsulinism of infancy. Endocr Dev. 2007;12:55-66.
8. Mazar-Aronovitch K, Gillis D, Lobel D, Hirsch HJ, Pinhas-Hamiel O, Modan-Moses D, Glaser B, Landau H. Long-term neurodevelopmental outcome in conservatively treated congenital hyperinsulinism. Eur J Endocrinol. 2007;157:491-7.

---

#### Verfahren zur Konsensbildung:

Erarbeitet von der **Arbeitsgruppe "Kongenitaler Hyperinsulinismus"** der **Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS)**

##### Regionale Ansprechpartner der Arbeitsgruppe:

PD Dr. T. Meissner (Koordinator)  
Klinik für Allgemeine Pädiatrie  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Moorenstr. 5  
40225 Düsseldorf  
Tel.:0211-811-7638 Fax: 0211-811-9512  
e-Mail: [thomas.meissner@med.uni-duesseldorf.de](mailto:thomas.meissner@med.uni-duesseldorf.de)

Dr. med. Oliver Blankenstein  
Institut für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie  
Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum (CVK)  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin  
Fon: +49 (0)30-450 666483, Fax: +49 (0)30-450 566926  
email: [oliver.blankenstein@charite.de](mailto:oliver.blankenstein@charite.de)

Dr. M. Lindner  
Universitätsklinikum Heidelberg  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
Sektion angeborene Stoffwechselkrankheiten  
Im Neuenheimer Feld 430  
69120 Heidelberg  
Telefon 06221-562311

PD Dr. K. Mohnike  
Universitätskinderklinik, O.v.Guericke-Universität Magdeburg  
Leipziger Str. 44  
39120 Magdeburg

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

Telefon 0391 / 67 - 2 40 31, Fax 0391 / 67 - 29 00 38  
e-mail [susann.empting@med.ovgu.de](mailto:susann.empting@med.ovgu.de)

Prof. Dr. R. Santer  
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)

Dr. J. Weigel  
Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche Leipzig  
Liebigstr. 20a  
04103 Leipzig  
Tel.:0341-9726242 Fax: 0341-9726109  
e-Mail: [johannes.weigel@medizin.uni-leipzig.de](mailto:johannes.weigel@medizin.uni-leipzig.de)

**PET/CT:**  
Diagnostisch Therapeutisches Zentrum  
Am Frankfurter Tor – Nuklearmedizin  
Prof. Dr. W. Mohnike  
Kadiner Str. 23  
10243 Berlin  
Tel. 030 / 559 68 61

### **Erstellungsdatum:**

01/2010

### **Letzte Überarbeitung:**

### **Nächste Überprüfung geplant:**

01/2015

---

Zurück zum [Index Leitlinien Kinder- und Jugendmedizin](#)

Zurück zur [Liste der Leitlinien](#)

Zurück zur [AWMF-Leitseite](#)

---

**Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - **insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung** übernehmen.

---

**Stand der letzten Aktualisierung: 01/2010**

©: **Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin**

Autorisiert für elektronische Publikation: [AWMF online](#)

HTML-Code aktualisiert: 27.01.2010; 10:54:19

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.