

# **GLUCAGON ZUR BEHANDLUNG VON HYPOGLYKÄMIEN**

## **WARUM UNS GLUCAGON NICHT MEHR AN DER NASE HERUMFÜHREN MUSS**

Dr. med. Christopher Strey PhD MRCP  
Facharzt für Innere Medizin  
Facharzt für Endokrinologie/Diabetologie

# CONFLICT OF INTEREST

Diese Veranstaltung wird von den Firmen Eli Lilly (Suisse) SA und ABBOTT AG finanziell unterstützt.

Keine weiteren Interessenskonflikte.

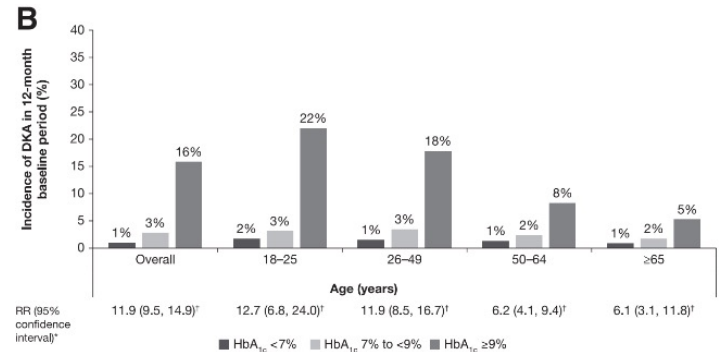
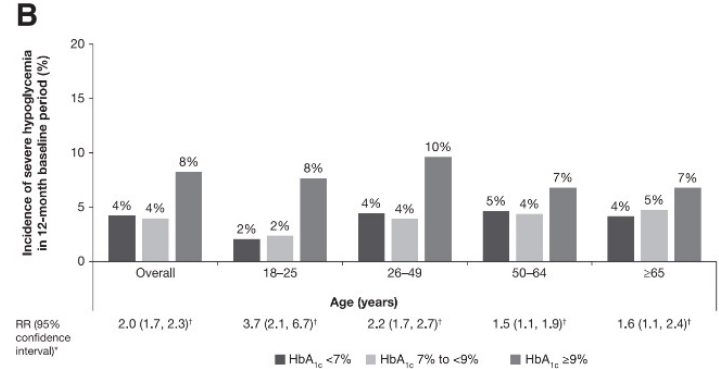
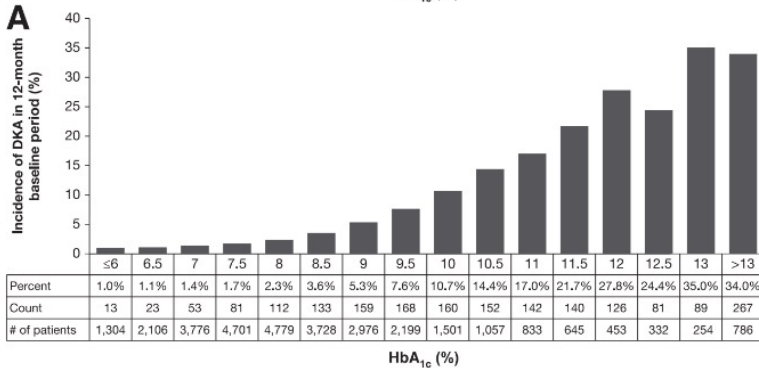
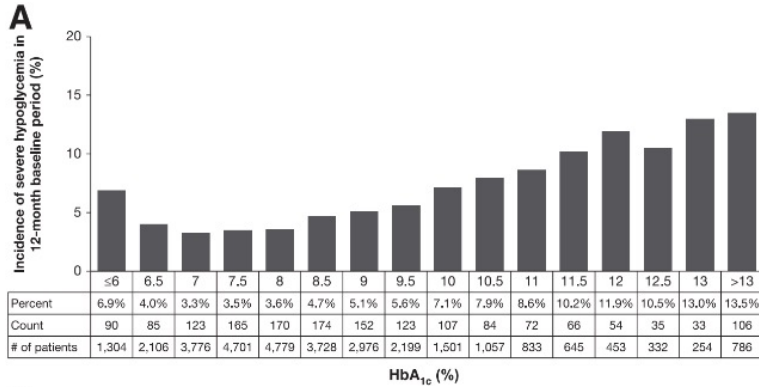
# ÜBERSICHT

- Schwere Hypoglykämien
- Glucagon
  - gespritzt
  - nasal
  - gespritzt vs. nasal
- Praktikabilitäten

# SCHWERE HYPOGLYKÄMIEN

- Schwere (= Hilfe zur Behandlung nötig) Hypoglykämien sind häufig
- Limitieren Diabetes Optimierung: Notwendigkeit für Kompromiss
- „Hypo Angst“ häufiges Hindernis für gute Diabetes Einstellung
- Hohes Risiko für weitreichende Konsequenzen
- Enorme Belastung für Angehörige und Pfleger

# SCHWERE HYPOGLYKÄMIEN

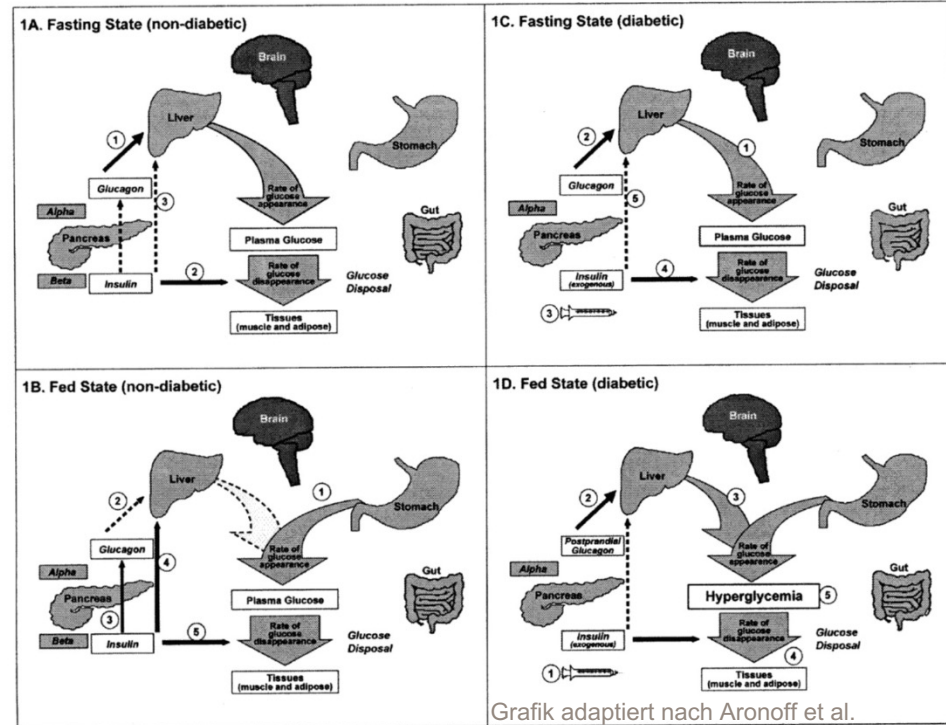




Grafik adaptiert nach Bromer et al.

# GLUCAGON

- Baut in der Leber gespeichertes Glykogen ab
- Stimuliert die Glukoneogenese
- Stimuliert die hepatische Ketogenese
- Therapie der Wahl für schwere Hypoglykämien, wenn keine effektive orale oder intravenöse Kohlenhydrate Gabe möglich ist



Grafik adaptiert nach Aronoff et al.

# GESPRITZTES GLUCAGON

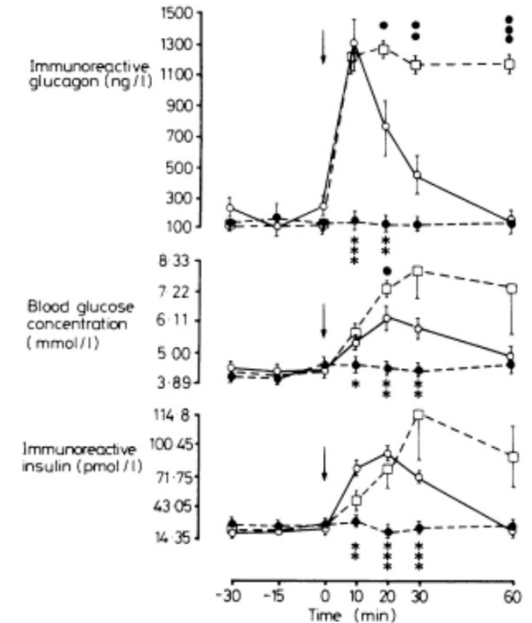
- Glucagon instabil, wenn in Wasser gelöst
- Muss vor Gabe präpariert werden
- Muss gespritzt werden
- HypoKit unhandlich
- Lagerung im Kühlschrank (??)
- In CH nur GlucaGen® Hypokit



# NASALES GLUCAGON



- Mr. Robert Oringer, Gründer von CanAmCare (Dex4)
- Beide Kinder mit T1DM diagnostiziert: Einfachere Behandlung von schweren Hypoglykämien?
- Glucagon über Nasenschleimhäute absorbierbar
- Gründung von Locemia Solutions
  - Keine Formulierung dafür, keine Applikationsmethode
  - Entwicklung eines Pulvers (stabilisierendes Phospholipid)
  - Applikator in Deutschland „entdeckt“ (für Impfungen)
- Erwerb durch Lilly in 2015
- Zulassung durch Swissmedic November 2020



Effects of intranasally administered glucagon (1 mg, seven subjects,  $\square - \square$ ), of the diluent (four subjects,  $\bullet - \bullet$ ) and of intramuscular glucagon (two subjects,  $\square - \square$ ) on plasma immunoreactive glucagon, blood glucose, and plasma insulin concentrations. Means (SEM) are indicated. Statistical differences: \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$  when comparing diluent and glucagon intranasally; ●  $p < 0.05$ ; ●●  $p < 0.01$ ; ●●●  $p < 0.001$  when comparing glucagon by intranasal and intramuscular route.

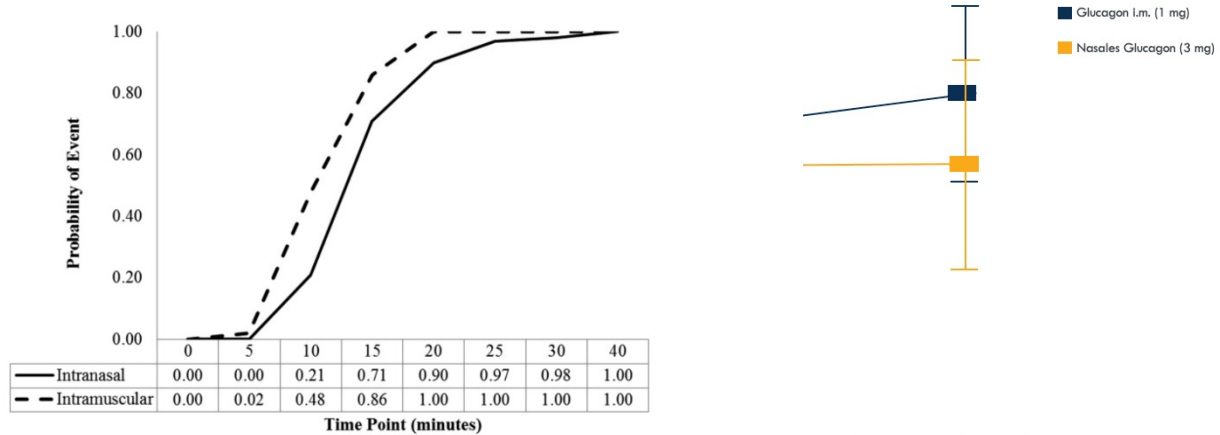
Conversion: SI to traditional units—glucose: 1 mmol/l  $\approx$  18.02 mg/100 ml; immunoreactive insulin: 1 pmol/l  $\approx$  0.14  $\mu$ U/ml.



# NASALES GLUCAGON

## Plasmaglukosespiegel im Zeitverlauf, unterteilt nach Verabreichungsweg

Figure 2



Time to plasma glucose concentration  $\geq 70$  mg/dL or an increase  $\geq 20$  mg/dL from nadir concentration in participants with nadir glucose  $< 50$  mg/dL. N: intranasal 58 (77%)  
14 (59%).

Grafiken adaptiert nach Suico J.G. et al.  
und Rickels M.R. et al.

- Wirkung braucht etwas länger

# NASALES GLUCAGON

## REAL LIFE STUDIES



- Prospektive Beobachtungsstudie, N = 74, Typ 1 DM
- Mit und ohne vorheriger SH, 30% mit verminderter Wahrnehmung
- Patienten und Betreuer wurden in NG Anwendung instruiert
- 157 H, 12 SH bei 7 Patienten
  - BG Normalisierung in 30 Minuten, SH in 15 Minuten
  - Verabreichung in 70% innerhalb 30 Sek (98% innerhalb 2 Min)
- Typische und nur passagere Nebenwirkung\*
- Hohe Zufriedenheit mit NG unter Betreuungspersonal

DM = Diabetes melitus; NG = nasales Glucagon; SH = schwere Hypoglykämie; H = Hypoglykämie; BG = Blutglukose

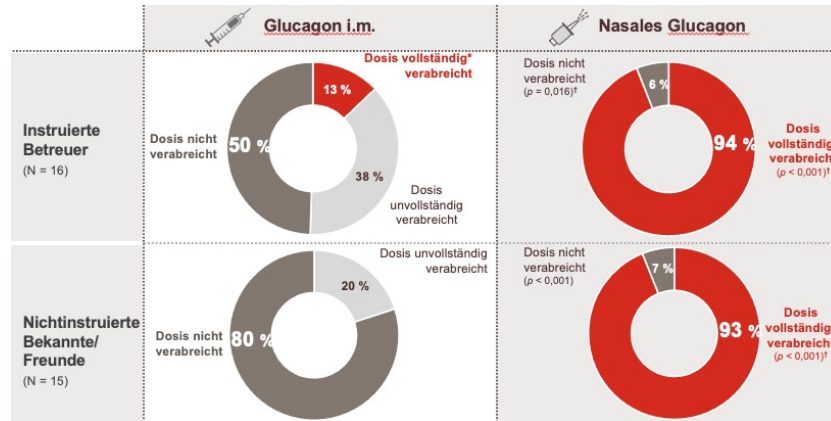
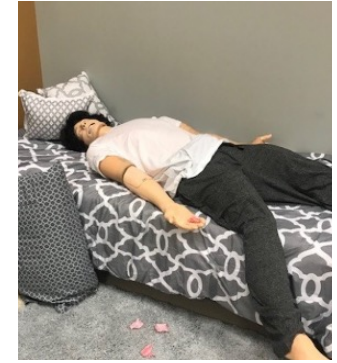
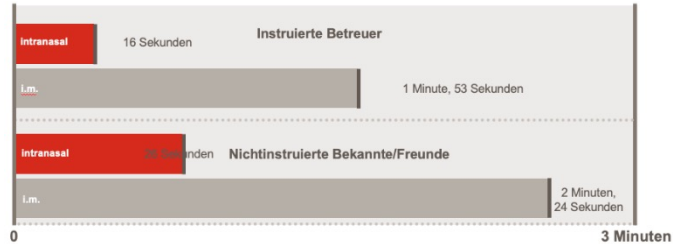
\* Das detaillierte Nebenwirkungsprofil finden Sie unter [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)

Seaquist E.R. et al. 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. Diabetes Obes Metab. 2018;20(5):1316-20

# GESPRITZT VS. NASAL

## „HOTEL STUDIEN“

- “Instruierte und nicht instruierte“ Betreuer
- Zimmer mit Dummy und Glucagon und Insulin etc.
- „schnellstmöglich Glucagon verabreichen“
- Stressfaktoren



Grafiken adaptiert nach Yale J.F. et al.



### Injizierbares Glucagon

#### Fehler bei der Vorbereitung

- Die Lösung aus der Durchstechflasche wurde nicht vollständig in die Spritze aufgezogen.
- Die Spritze wurde bei der Injektion nicht vollständig geleert.

#### Fehler bei der Rekonstitution

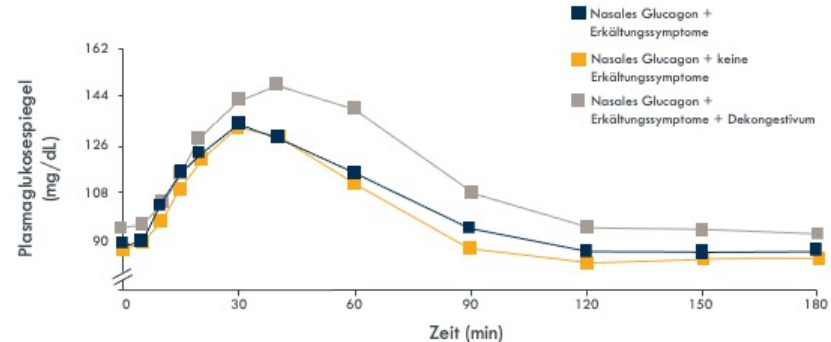
- Das Glucagonpulver wurde nicht vollständig aufgelöst.

#### Fehler beim Injizieren

- Das Lösungsmittel wurde injiziert und die Nadel verbogen.
- Bei der Injektion war die Spritze leer.
- Der Teilnehmer weigerte sich, die Spritze zu setzen.
- Insulin und Glucagon wurden verwechselt und Insulin wurde anstelle von Glucagon verabreicht.

# PRAKTIKALITÄTEN

- 1 x 3mg, in ein Nasenloch
- Auch bei Schnupfen wirksam
- Ab 4 Jahre, auch in Schwangerschaft<sup>#</sup>
- Keine Dosisanpassungen wegen Alter, Nieren- oder Leberinsuffizienz
- Sehr portabel, extrem leicht anzuwenden
- Von - 20 bis + 30 Grad Celsius stabil\*
- Kostenerstattung nicht garantiert
- Nicht gerade billig ...



Grafik adaptiert nach Guzman et al.

\* Nasales Glucagon kann bei Temperaturen bis zu 30 °C gelagert werden und verträgt für begrenzte Zeit auch Temperaturen über 30 °C. Der Hersteller sollte jedoch um Rat gefragt werden. Nasales Glucagon muss nicht gekühlt werden, kann aber bis zu 24 Monate lang (während der gesamten Haltbarkeitsdauer) gekühlt [2° bis 8°C] oder eingefroren [nicht unter -20°C] gelagert werden.

<sup>#</sup> Glucagon Pulver zur nasalen Anwendung darf in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das unbekannt Risiko für Mutter oder Fetus rechtfertigt.

Guzman C.B. et al. Effects of common cold and concomitant administration of nasal decongestant on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nasal glucagon in otherwise healthy participants: A randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):646-53.

Pack B.W. et al. 772-P: Portability of Nasal Glucagon for the Rescue of Severe Hypoglycemia: Stability and Performance Evaluation across a Broad Range of Temperatures. *American Diabetes Association - Scientific Sessions 2021. Diabetes 2021; 70(Supplement 1)*

# NEBENWIRKUNGEN UND WARNHINWEISE

## Kontraindikationen

- Phäochromozytom
- Insulinom (Warnhinweise)
- Bekannte Allergie\*

## Reduzierte Wirksamkeit

- Langes Fasten
- Sehr häufige Hypoglykämien
- Indometacin

## Interaktionen

- Warfarin (↑)
- Betablocker (↓)

Systemorganklasse	Sehr häufig*	Häufig*
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Dysgeusie (Geschmacksstörung)
Augenerkrankungen		Vermehrte Tränenbildung, Okulare Hyperämie, Augenjucken
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Irritation der oberen Atemwege <sup>a</sup>	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen Übelkeit	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Juckreiz
Untersuchungen		Erhöhter systolischer Blutdruck <sup>b</sup> Erhöhter diastolischer Blutdruck <sup>b</sup> Erhöhte Herzfrequenz <sup>b</sup>

Basierend auf den Daten klinischer Studien sind bei Kindern die gleichen Häufigkeiten, Arten und Schweregrade von Nebenwirkungen wie bei Erwachsenen zu erwarten.

\* Die entsprechenden Häufigkeitsangaben für jede Nebenwirkung basieren auf folgenden Häufigkeitsdefinitionen: Sehr häufig (≥ 1/10); Häufig (≥ 1/100, < 1/10).

a Irritation der oberen Atemwege: Rhinorrhoe, Beschwerden im Bereich der Nase, verstopfte Nase, nasaler Juckreiz, Niesen, Irritation des Rachens, Husten, Epistaxis, Parosmie (Geruchsstörung)

b Erhöhung von Herzfrequenz und Blutdruck: Bewertet anhand der Messung der Vitalparameter. Die Häufigkeiten basieren auf den Abweichungen zwischen den Werten vor und nach der Behandlung.

# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Dr. med. Christopher Strey PhD MRCP  
Facharzt für Innere Medizin  
Facharzt für Endokrinologie/Diabetologie

**Baqsimi® 3mg Pulver zur nasalen Anwendung C:** Glucagon. **Hilfsstoffe:** Beta-Cyclodextrin, Dodecylphosphocholin. **I:** schwerer Hypoglykämie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Diabetes mellitus. **PO:** Baqsimi wird bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern intranasal als 3 mg Einzeldosis angewendet. **CI:** Überempfindlichkeit gegenüber Glucagon oder einem der Hilfsstoffe, Phäochromozytom. **PR:** Risiko eines Blutdruckanstiegs bei Patienten mit Phäochromozytom, Risiko einer Hypoglykämie bei Patienten mit Insulinom, allergische Reaktionen (generalisierter Ausschlag und in manchen Fällen anaphylaktischer Schock), es sollte ausreichend Glykogen in der Leber vorhanden sein. **IA:** Verschiedene Substanzen können die Wirkung von Glucagon verringern oder verstärken (z.B. Betablocker, Indometacin, Warfarin). **Sch/S:** Glucagon Pulver zur nasalen Anwendung darf in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das unbekannte Risiko für Mutter oder Fetus rechtfertigt. Während der Stillzeit ist eine Wirkung auf das Kind unwahrscheinlich, auch wenn das Kind Glucagon über die Muttermilch aufgenommen hat. **AE:** Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Irritationen der oberen Atemwege. Häufig: Vermehrte Tränenbildung, Okulare Hyperämie, Augenjucken, Juckreiz, erhöhter systolischer Blutdruck, erhöhter diastolischer Blutdruck. **P:** Baqsimi 3 mg Pulver zur nasalen Anwendung: 1 vorgefüllter Applikator. Verkaufskategorie: B. Weitere Informationen finden Sie unter [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch). Eli Lilly (Suisse) SA, ch. des Coquelicots 16, CP 580, 1214 Vernier (GE). V06-2020 AIPS. PP-GN-CH-0104/09.2021