



**Drug Commission of the German Medical Association-
Part of the German Pharmacovigilance System**

13th Annual IMSN Meeting in Cascais, Portugal, October 2018

Ursula Köberle

Thomas Stammschulte

29/30 October 2018



DCGMA: Scientific expert committee for drug-related matters of the German Medical Association

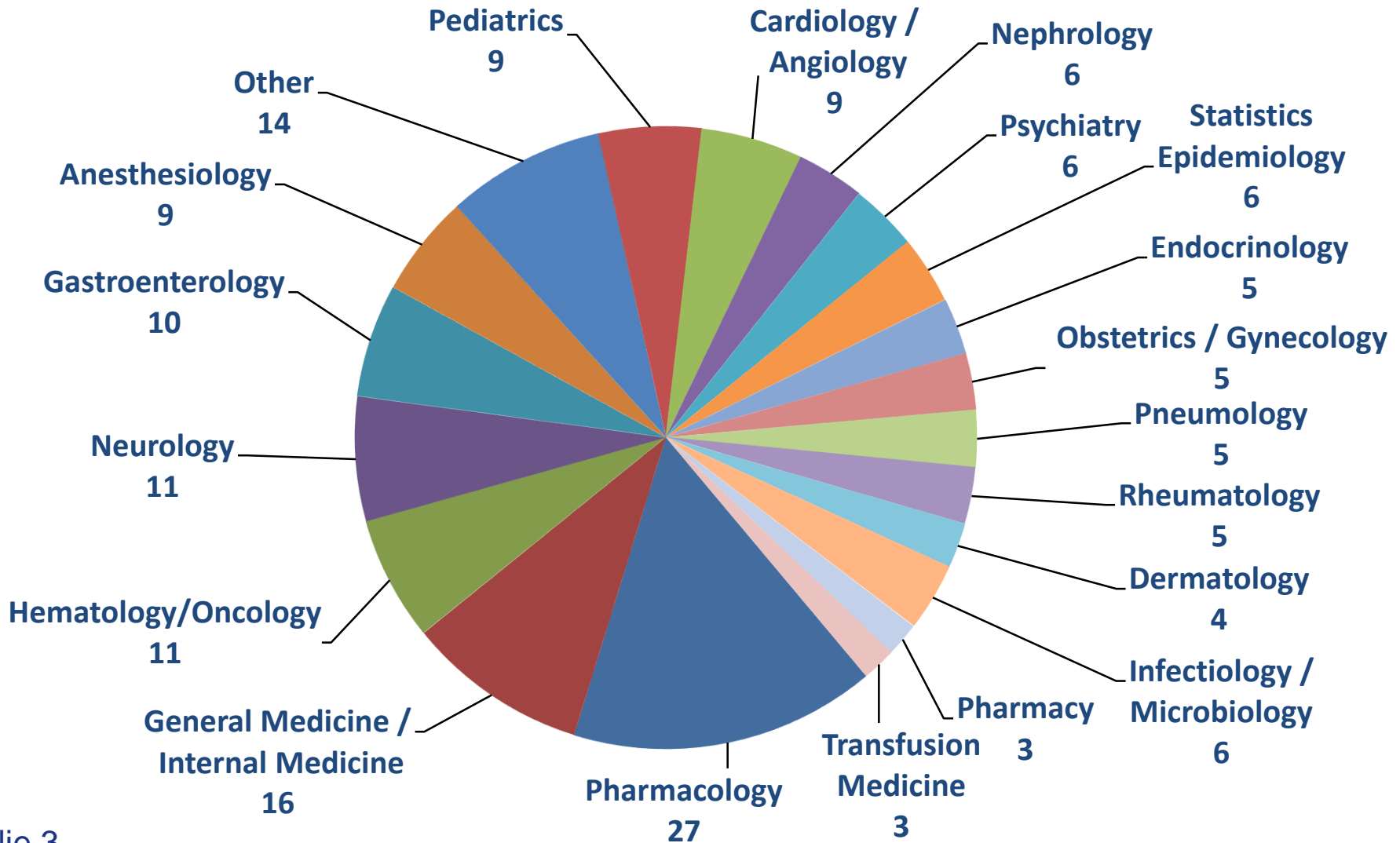
- Approximately 170 members work on a voluntary basis
- Central Office: 19 staff members (academic/administrative)
- Financed by German Medical Association (BÄK) and National Association of Statutory Health Insurance Physicians (KBV)

Tasks:

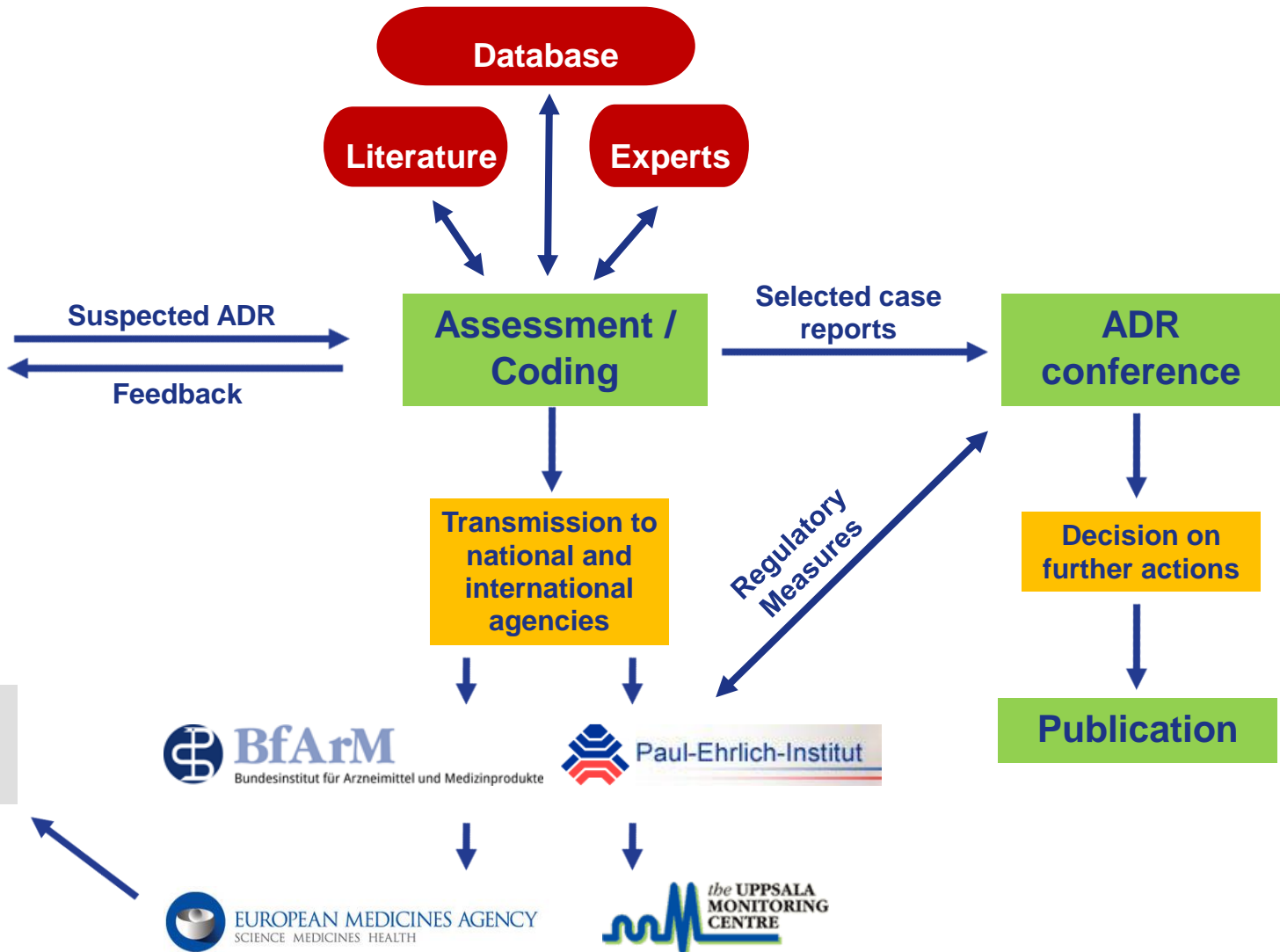
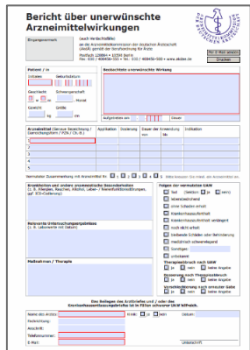
- Advising the German Medical Association in all questions of pharmaceutical policy
- Providing physicians with up-to-date information on rational drug therapy and drug safety
- Pharmacovigilance
- Involved in the benefit assessment of pharmaceuticals in accordance with the German Social Code



Approximately 170 members work on a voluntary basis for the DCGMA

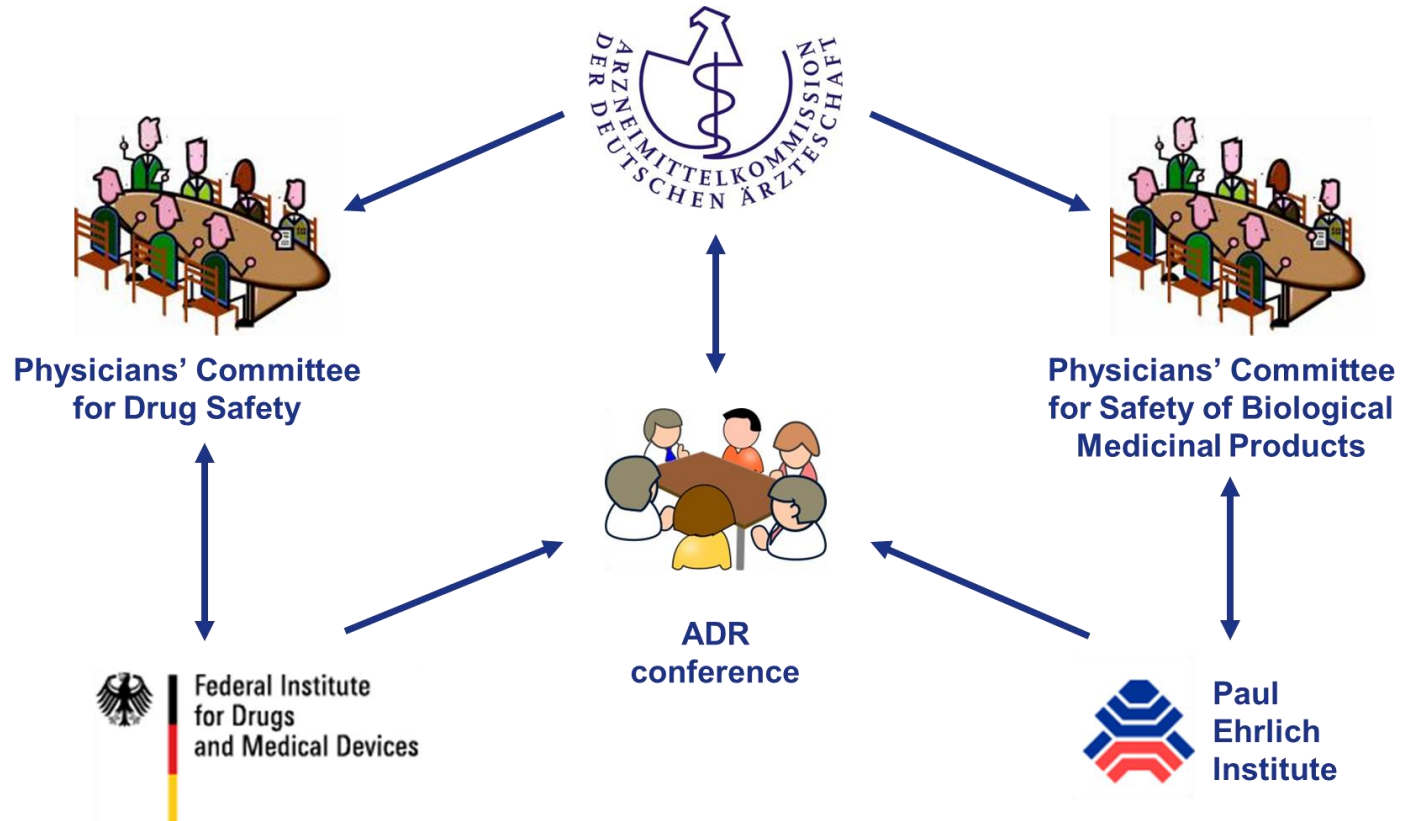


How does the DCGMA handle ADR reports?





Collaboration of the DCGMA with the National Competent Authorities in Germany



Announcement in „Deutsches Ärzteblatt“ (DÄB): Diabetic ketoacidosis in association with SGLT2-inhibitors

BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

BUNDESÄRZTEKAMMER

Mitteilungen

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
„Aus der UAW-Datenbank“

Atypische diabetische Ketoazidosen im Zusammenhang mit SGLT-2-Hemmern (Gliflozine)

Zusammenfassung
SGLT-2-Hemmer (Gliflozine) können in seltenen Fällen zum Auslösen einer atypischen diabetischen Ketoazidose beitragen. Als Mechanismen werden Änderungen des Gleichgewichts von Insulin und Glukagon durch den Verlust von Glukose über den Urin sowie weitere Effekte der Gliflozine an der Bauchspeicheldrüse und auf die renale Ausscheidung von Ketonkörpern diskutiert. Das Risiko für eine Ketoazidose ist erhöht in Situationen mit vermehrtem Insulinbedarf wie z. B. bei größeren operativen Eingriffen, niederkalorischen Diäten oder akuten schweren Erkrankungen. Daher wird in diesen Situationen die vorübergehende Pausierung von Gliflozinen empfohlen. Die Diagnose von Gliflozin-assoziierten Ketoazidosen wird dadurch erschwert, dass der Blutzucker nur mäßig erhöht oder sogar normal sein kann.

Wirkmechanismus und Zulassung von Gliflozinen
Gliflozine verbessern die Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, indem sie die renale Glukoserückresorption vermindern. Sie hemmen den Natrium-Glukose-Transporter 2 (SGLT-2), über den im proximalen Tubulus etwa 90 % der glomerulär filtrierten Glukose rückresorbiert wird (1). Bei kompletter Hemmung von SGLT-2 können 50 bis 100 g Glukose pro Tag über den Harn verloren gehen, was etwa 30 % der täglichen Kohlenhydrataufnahme entspricht (2). Durch die Hemmung von SGLT-2 wird darüber hinaus die Natriumausscheidung erhöht, was bei einer osmotischen Diurese und reduziertem intravasikulärem Volumen führt (3-4). Die Glukoseausscheidung durch Gliflozine nimmt bei niedrigen Blutzuckerspiegeln ab (5). Die Hypoglykämierisiko wird als gering eingeschätzt und hängt im Wesentlichen von der antidiabetischen Begleitmedikation ab.
In Deutschland sind derzeit drei Gliflozine auf dem Markt (Dapagliflozin, Empagliflozin, Ertugliflozin), die als Monopräparate oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika verfügbar sind. Sie sind zugelassen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes als Ergänzung zu Diät und Bewegung.
Die Verordnungen von Gliflozinen haben erheblich zugenommen: Bereits 2016 war eine Steigerung der verordneten Tagesdosen von 67 % gegenüber dem Vorjahr zu verzeichnen (6). 2017 sind die Verordnungen als Monopräparate bzw. in Kombination mit Metformin auf insgesamt knapp 104 Mio. definierte Tagesdosen gestiegen – dies entspricht einem Plus von etwa 48,5 % (persönliche Mitteilung, GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIAO)).

Nebenwirkungen / Gliflozin-assoziierte Ketoazidosen
Zu den Nebenwirkungen von Gliflozinen zählen Infektionen der Harnwege, genitale Infektionen wie Vaginitis und Balanitis, Volumenmangel, verstärkte Harnausscheidung und Dysurie (3,4,6). Von Bedeutung für den klinischen Alltag – obwohl selten – ist die Assoziation von Gliflozinen mit dem Auftreten von diabetischen Ketoazidosen, wenn bestimmte weitere Risikofaktoren vorliegen. Verschiedene Mechanismen hierfür werden diskutiert: Gliflozine induzieren den Verlust von Glukose über die Niere. Mit dem hierdurch verminderten Blutzuckerspiegel fällt ein wichtiger Trigger für die Ausschüttung von Insulin (2). Gegenregulatorisch wird mehr Glukagon sezerniert, was zu einer vermehrten Lipolyse und Fettsäureoxidation mit Bildung von Ketonkörpern in der Leber führen kann. Zusätzlich exprimieren Alpha-Zellen in den Langerhans'schen Inseln der Bauchspeicheldrüse SGLT-2-Rezeptoren, die als Glukosesensoren dienen. Diese werden ebenfalls durch Gliflozine blockiert und iminieren eine Hypoglykämie, was die Ausschüttung von Glukagon verstärkt kann (7). Darüber hinaus bewirken Gliflozine die vermehrte Rückresorption von Ketonkörpern in der Niere (8). Patienten können daher unter Gliflozinen eine Ketoazidose haben, ohne dass Ketonkörper im Urin nachweisbar sind (3). In mehreren Untersuchungen wurden bei 13 bis 30 % der Typ-2-Diabetiker unter Gliflozinbehandlung asymptotische Erhöhungen des Ketonkörper Beta-Hydroxybutyrat festgestellt (9).
Zu den diagnostischen Kriterien für eine diabetische Ketoazidose zählen neben dem Nachweis von Ketonkörpern ein pH \leq 7,3, ein Serambicarbonat \leq 15 mmol/l und ein Anionengap \geq 12 mmol/l (10). Eine Besonderheit der Gliflozin-assoziierten Ketoazidosen ist, dass der Blutzucker durch die vermehrte Glukoseausscheidung über die Niere auch nur mäßig erhöht oder sogar normal sein kann.
Situationen mit einem vermehrten Insulinbedarf oder relativem Insulinmangel können mit einem erhöhten Risiko für eine Gliflozin-assoziierte Ketoazidose einhergehen. Risikofaktoren sind u. a. chirurgische Eingriffe, Infektionen oder das Aussetzen bzw. die Dosisreduktion von Insulin (5).
Gliflozin-assoziierte Ketoazidosen sind selten. Metaanalysen der kontrollierten klinischen Studien geben Häufigkeiten von 0,1 % an, ohne dass unter SGLT-2-Hemmern ein erhöhtes Risiko gegenüber den Vergleichsgruppen bestand (11,12). Demgegenüber war in einer Auswertung von US-amerikanischen Routinedaten das Risiko gegenüber DPP4-Inhibitoren etwa verdoppelt, mit einer Rate von 3 pro 1000 Patienten pro Jahr (13). Der AkkÄ sind im Rahmen des Spontanmeldesystems bislang etwa 50 Verdachtsfälle von diabetischen Ketoazidosen im Zusammenhang Gliflozinen berichtet worden.

Empfehlungen zu Gliflozin-assoziierten diabetischen Ketoazidosen
Zu Gliflozin-assoziierten diabetischen Ketoazidosen wurden im Juli 2015 und März 2016 zwei Informationsbriefe durch die pharmazeutischen Unternehmen versendet und die Fachinformationen angepasst (14,15). Bei folgenden Symptomen unter Behandlung mit Gliflozinen sollte eine Ketoazidose in Betracht gezogen werden: Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, starker Durst, Schwierigkeiten beim Atmen, Verwirrtheit, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schläfrigkeit. Dies gilt auch, wenn der Blutzucker nicht oder

BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

nur mäßig erhöht ist. Ärzte sollten ihre Patienten aufklären, sich bei einer solchen Symptomatik unverzüglich ärztlich vorzustellen. Bei Verdacht auf eine diabetische Ketoazidose oder wenn eine diabetische Ketoazidose diagnostiziert wurde, muss die Behandlung mit Gliflozinen sofort abgesetzt werden. In solchen Fällen sollten Gliflozine nur dann erneut angesetzt werden, wenn ein anderer eindeutiger auslösender Faktor für die Ketoazidose festgestellt und beseitigt wurde. Bei Patienten, die wegen eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer akuten schweren Krankheit stationär aufgenommen werden, soll die Behandlung mit Gliflozinen unterbrochen werden (weitere Empfehlungen siehe Tabelle). Aufgrund der Halbwertszeit von 11 bis 13 Stunden wird von einigen Autoren empfohlen, Gliflozine drei Tage vor großen chirurgischen Eingriffen abzusetzen (5,9). Der AkkÄ wurden mehrere Fälle mitgeteilt, in denen Gliflozine trotz operativer Eingriffe weiter eingenommen wurden und postoperativ Ketoazidosen auftraten. Die Behandlung kann nach einem Eingriff wieder aufgenommen werden, wenn der Patient klinisch stabil und normhydriert ist und eine normale Ernährung toleriert. Bitte teilen Sie der AkkÄ Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können online über unsere Website melden (www.akdae.de) oder unseren Berichtbogen verwenden, der regelmäßig im Deutschen Ärzteblatt abgedruckt wird.

TABELLE
Risikosituationen für Gliflozin-assoziierte diabetische Ketoazidosen und Maßnahmen, um ihr Auftreten zu verhindern (nach (5,9))

Risikosituation	Maßnahmen im Bezug auf Gliflozine
akute Erkrankung (z. B. Infektion, Gastroenteritis, Myokardinfarkt, Schlaganfall)	Pausierung Einnahme fortsetzen, wenn klinischer Zustand gebessert und Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme normalisiert
chirurgische Chirurgie	Pausierung bei präoperativer Diät, Indikation für Gliflozin postoperativ reevaluieren
größere operative Eingriffe	drei Tage vor Eingriff pausieren Einnahme fortsetzen, wenn klinischer Zustand gebessert und Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme normalisiert
drohende Dehydratation (Vorbereitung zur Koloskopie, exzessives Training)	Pausierung bis Dehydratation beendet
Low-Carb Diät	Pausierung bis normale Ernährung wieder aufgenommen wird
Exzessiver Alkoholkonsum	sofortige Pausierung Indikation für Gliflozin zu späterem Zeitpunkt reevaluieren

Literatur

- Chao EO, Henry RR: SGLT2 inhibitor—a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14: 851–859.
- Rozendal J, Ferenik E: Eryptic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern With SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care* 2015; 38: 1638–1642.
- Kohzema AS: Fachinformation Fortiga® 5 mg /10 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2017.
- Boehringer Ingelheim International GmbH: Fachinformation Jardiance® Filmtabletten. Stand: Januar 2016.
- Milder DA, Miller TY, Kern PCA: Sodium-glucose co-transporter type-2 inhibitor: pharmacology and perspective considerations. *Anaesthesia* 2016; 71: 1038–1018.
- Schwabe UJ, Pfeiffer D, Ludwig WJ, Klüber J (Hrsg.): *Arznei-Verordnungs-Report 2017*. Berlin: Springer-Verlag, 2017.
- Bonner C, Kam-Coste J, Omyr V et al.: Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med* 2015; 21: 512–517.
- Taylor BJ, Blau JE, Rother KO: SGLT2 inhibitors may predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2849–2852.
- Goldenberg RM, Bewick LD, Cheng AY et al.: SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. *Clin Ther* 2016; 38: 2054–2064 e2051.
- Chazouan A, Aho-Jivan N, Belanger R et al.: Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ* 2002; 166: 659–664.
- Teng H, Li J, Wang T et al.: Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Diabetic Ketoacidosis Among Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care* 2016; 39: e123–124.
- Morani M, Vireo S, Zanoni S et al.: Effect of SGLT-2 inhibitors on diabetic ketoacidosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 130: 53–60.
- Frick M, Schreweck S, Paterno E: Risk of Diabetic Ketoacidosis after Initiation of an SGLT2 Inhibitor. *N Engl J Med* 2017; 376: 2300–2303.
- AkzoZene AG, Boehringer Ingelheim International GmbH, Janssen-Cilag International NV: Informationsbrief Risiko einer diabetischen Ketoazidose während der Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren. Informationsbrief vom 2. Juli 2015.
- AkzoZene AG, Boehringer Ingelheim International GmbH, Janssen-Cilag International NV: Informationsbrief Aktualisierte Hinweise zum Risiko einer diabetischen Ketoazidose während der Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren. Informationsbrief vom 14. März 2016.

Sie können sich unter www.akdae.de/Service/Newsletter für einen Newsletter der AkkÄ anmelden, der auf neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln hinweist.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin, Postfach 12 08 64, 10598 Berlin, Telefon: 0 30 40 04 56-5 00, Fax: 0 30 40 04 56-5 55, E-Mail: info@akdae.de, Internet: www.akdae.de

Deutsches Ärzteblatt | Jg. 115 | Heft 38 | 21. September 2018

A 1671

Deutsches Ärzteblatt | Jg. 115 | Heft 38 | 21. September 2018


A 1672



Topics of DCGMA announcements in 2017 / 2018

- Diabetic ketoacidosis in association with SGLT2-inhibitors
- Vincristine: accidental intrathecal administration
- Can dipyrrone interfere with the anti-platelet effect of aspirine?
- Multiple vertebral fractures after discontinuation of denosumab
- Alemtuzumab: refractory autoimmune thrombocytopenia
- Dead volume in intravenous infusions
- Risk of transfusion errors
- Nivolumab: neutropenic fever
- Propofol infusion syndrome: measures to increase safety
- Severe side effects after wound irrigation using an octenidine-containing antiseptic
- Colchicine: Fatal accidental overdose

Drug Safety Mail (approx. 17,500 subscribers): Hydrochlorothiazide / risk of non-melanoma skin cancer



Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer

Newsletter nicht lesbar? [Newsletter-Archiv online](#)

AkdÄ Drug Safety Mail | 62–2018

17.10.2018

Rote-Hand-Brief zu Hydrochlorothiazid: Risiko von nichtmelanozytärem Hautkrebs (Basalzellkarzinom; Plattenepithelkarzinom der Haut)


Pharmakoepidemiologische Studien haben ein erhöhtes Risiko für nichtmelanozytären Hautkrebs (non-melanoma skin cancer, NMSC) bei Exposition mit steigenden kumulativen Dosen von Hydrochlorothiazid (HCT) gezeigt. Hierzu zählen Basalzellkarzinome (Basaliome) sowie Plattenepithelkarzinome der Haut (Spinaliome). Als Mechanismus könnte die photosensibilisierende Wirkung von HCT verantwortlich sein.

HCT wird häufig zur Behandlung von Bluthochdruck, kardialen, hepatischen und nephrogenen Ödemen sowie chronischer Herzinsuffizienz angewendet.

- Patienten, die HCT einnehmen, sollten über das Risiko von NMSC informiert werden und ihre Haut regelmäßig auf neue Hautveränderungen bzw. Veränderungen bestehender Läsionen untersuchen und suspekte Hautveränderungen dem Arzt melden.
- Verdächtige Läsionen sollten untersucht werden, ggf. einschließlich Biopsie.
- Patienten sollten die Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlen einschränken und einen angemessenen Schutz verwenden, wenn sie Sonnenlicht oder UV-Strahlen ausgesetzt sind.
- Bei Patienten, die bereits an NMSC erkrankt waren, sollte der Einsatz von HCT sorgfältig abgewogen werden.

► [Rote-Hand-Brief zu Hydrochlorothiazid vom 17.10.2018](#)

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen und Medikationsfehler (auch Verdachtsfälle) mit. Die [Formulare](#) finden Sie auf der Webseite der AkdÄ.



Die Verantwortung für die Erstellung und den Versand von Rote-Hand-Briefen liegt bei den pharmazeutischen Unternehmen. Rote-Hand-Briefe werden in der Regel von den zuständigen Behörden (BfArM, PEI) angeordnet und mit ihnen inhaltlich abgestimmt.



Project of recording and assessing medication errors within the German spontaneous reporting system

Funding: Federal Ministry of Health (Germany)

Project duration: 2015 - 2017

Aims: Feasibility of an analysis of medication errors (ME) within the existing structures of the spontaneous reporting system

Deduction of risk factors and intervention strategies

Methods: ME reported spontaneously by physicians

ME that have caused or may cause harm to the patient

Possibility of anonymous reporting

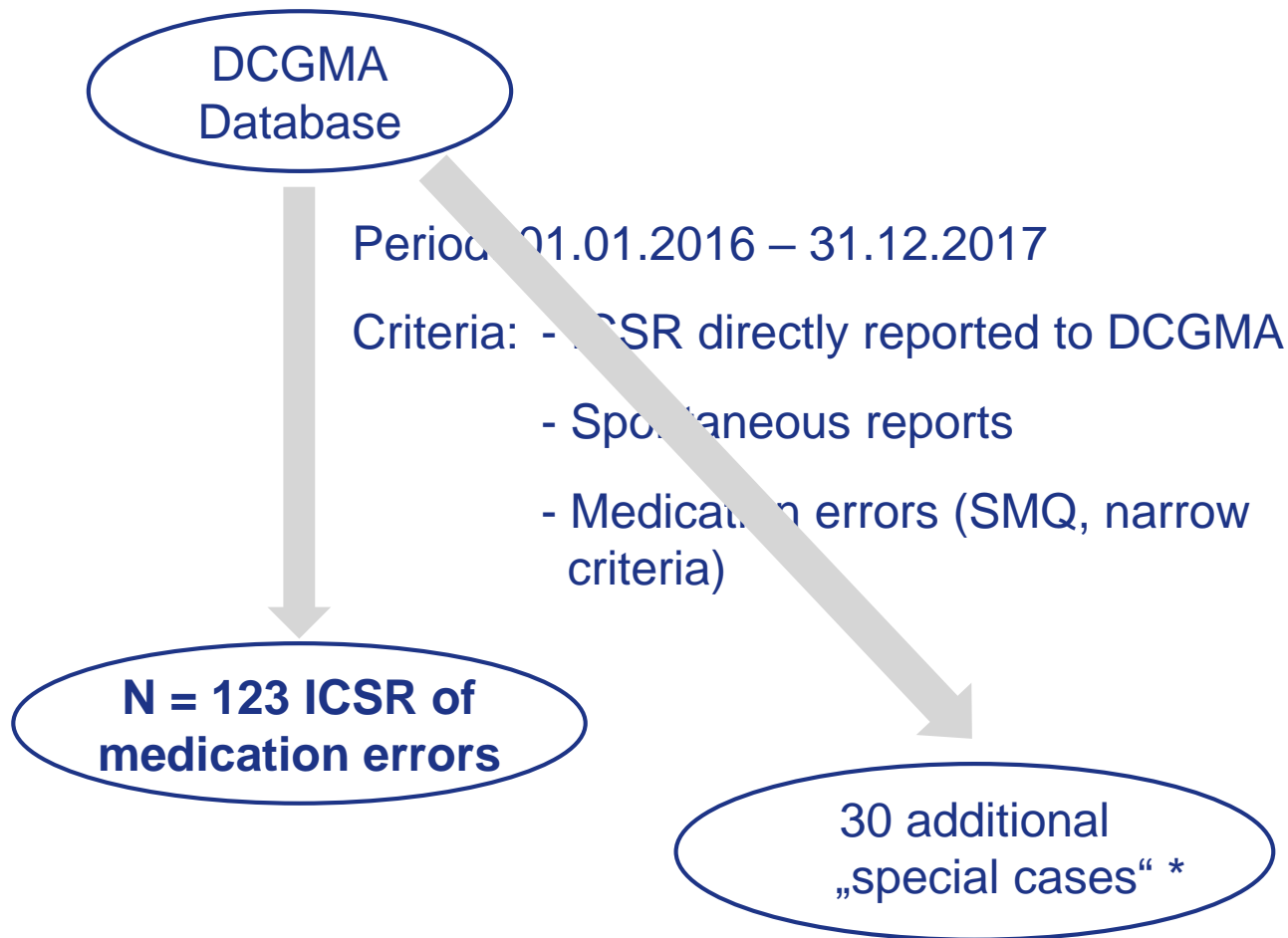
Gefördert durch:



Bundesministerium
für Gesundheit

aufgrund eines Beschlusses
des Deutschen Bundestages

Project of recording and assessing medication errors: Results





Project of recording and assessing medication errors: Risk reducing consequences (n = 153)

Fallbeschreibung	Konsequenz
Transfusion-related errors	ADR conference: announcement in DÄB (cooperation with PEI)
Tacrolimus / St. John's Wort (Interaction)	announcement in DÄB
Haloperidol / Haloperidol decanoate (drug name confusion)	ADR conference; announcement in DÄB ; BfArM: regulatory measure
Propofol infusions syndrom (special case)	ADR conference: announcement in DÄB
Colchicine (accidental overdose)	ADR conference: announcement in DÄB ; BfArM: regulatory measure
Vincristine (accidental intrathecal application)	ADR conference: announcement in DÄB
Phenprocoumon / Tilidine (Interaction; special case)	Drug Safety Mail
Simvastatin / Amiodarone (Interaction; special case)	Drug Safety Mail
Dipyrrone (Agranulocytosis, monitoring error)	Drug Safety Mail
Vitamin D (Overdose)	Drug Safety Mail
Oxycodone (Calculation error, overdose)	ADR conference; Publ. in scientific journal
Flupentixol decanoate (overdose, drug name confusion)	ADR conference; BfArM: regulatory measure
Midazolam / Diazepam: confusion	ADR conference; BfArM: regulatory measure
Sodium phosphate: acute kidney injury (special case)	Physicians' Committee for Drug Safety



Thank you for your attention!



Ursula.Koeberle@akdae.de

Thomas.Stammschulte@akdae.de

