

Alcoholflushes bij sulfonylureumderivaten

Met weinig drank toch rood en warm



Uit meldingen bij de Stichting Lareb blijkt dat patiënten bij gebruik van de combinatie sulfonylureumderivaat/alcohol een rood en warm gezicht kunnen krijgen. Alhoewel, ook zonder geneesmiddel komt dit verschijnsel voor ...

M.G.J. Fischer-
Steenvoorden
M. Heeringa
Stichting Lareb,
's-Hertogenbosch

Sulfonylureumderivaten zijn orale bloedsuiker-
verlagende middelen die worden gebruikt ter
behandeling van niet-insuline-afhankelijke
diabetes mellitus (type 2). Het werkingsmechanisme
van sulfonylureumderivaten berust op een verhoging
van de gevoeligheid van de receptoren van de β -cellen
voor glucose, waardoor de afgifte van insuline uit de
pancreas wordt gestimuleerd.

In het algemeen worden sulfonylureumderivaten
goed verdragen; de meest voorkomende en belangrijkste
(bij)werking is hypoglykemie. Maagdarmklachten,
huidreacties en afwijkingen van het bloedbeeld komen
zelden voor. Tot de sulfonylureumderivaten behoren het
zwak werkende tolbutamide, dat in principe als
eerstekeusmiddel wordt toegepast, en een aantal sterker
werkende middelen van de tweede generatie, waaronder
glibenclamide en glicempiride [1].

Meldingen

De Stichting Landelijke Registratie Evaluatie
Bijwerkingen (Lareb) heeft een aantal meldingen van
vermoede bijwerkingen ontvangen, die betrekking
hebben op patiënten die tolbutamide gebruiken en
daarbij een relatief kleine of normale hoeveelheid
alcohol hebben genuttigd (patiënt A tot en met H in
tabel 1). De meeste van deze patiënten kregen kort na
het nuttigen van deze alcohol last van 'flushing'; bij ten
minste één van deze patiënten gingen de flushes gepaard
met onder andere misselijkheid; ten minste twee van
deze patiënten hadden alleen last van andere
zogenaamde vasomotore verschijnselen zonder flushing.
Verder vond er een melding plaats van een rood en
warm gezicht als vermoede bijwerking van tolbutamide,
waarbij alcohol mogelijk geen rol heeft gespeeld
(patiënt I). Tot slot werd er een melding ontvangen van
onder andere een rood hoofd, nadat bij het

Tabel 1

MELDINGEN BETREFFENDE PATIËNTEN DIE EEN SULFONYLUREUMDERIVAAT GEBUIKEN EN (NA HET NUTTIGEN VAN ALCOHOL) LAST KRIJGEN VAN VASOMOTORE VERSCHIJNSELEN

| Patiënt | Dosering sulfonyl- ureumderivaat | Alcoholgebruik | Verschijselen | Bijzonderheden |
|----------------------|--|--|--|---|
| A, man, 48 jaar | 2 dd 1000 mg tolbutamide | 1 of 2 consumpties alcohol | gehele huid rood (hoofd en rest van het lichaam) | verschijnselen na dosisverhoging (van 2 dd 500 naar 2 dd 1000 mg); klachten direct na alcoholgebruik; problemen telkens na gebruik van alcohol |
| B, vrouw, 72 jaar | 1 dd 1000 mg tolbutamide | 1 glas wijn | warme wangen | verschijnselen na dosisverhoging (van 1 dd 500 naar 1 dd 1000 mg); problemen telkens na gebruik van alcohol, maar ook wel eens zonder gebruik van alcohol |
| C, man, 80 jaar | 2 dd 500 mg tolbutamide | onbekende soort en hoeveelheid alcohol | flushes | klachten circa een kwartier na alcoholgebruik; verschijnselen telkens na gebruik van alcohol |
| D, man, 33 jaar | 3 dd 500 mg tolbutamide | paar pilsjes | rode vlekken, misselijk en niet lekker voelen | verschijnselen telkens weer na gebruik van alcohol |
| E, vrouw, 60 jaar | 2 dd 500 mg tolbutamide | 1 consumptie wijn of sherry | duizeligheid en benauwd gevoel | verschijnselen telkens weer na gebruik van alcohol; comedicatie: o.a. 80 mg acetylsalicylzuur per dag |
| F, man, 75 jaar | 2 dd 500 mg tolbutamide | onbekende soort en hoeveelheid alcohol | misselijk, beroerd, tachycardie; 's nachts opgestaan en gevallen | |
| G, man, 75 jaar | 2 dd 500 mg tolbutamide | 1 tot 2 glazen bier | rood hoofd | klachten circa een half uur na alcoholgebruik; na wijziging van de therapie in glibenclamide geen problemen meer |
| H, man, 64 jaar | 2 dd 500 mg tolbutamide | onbekende soort en hoeveelheid alcohol | niet nader omschreven disulfiram-effect | comedicatie: o.a. 30 mg acetylsalicylzuur per dag |
| I, vrouw, 64 jaar | 1 dd 1000 mg tolbutamide ('s morgens) | over het gebruik van alcohol is niets bekend | rood en warm gezicht: vooral zeer rode wangen en oogleden | symptomen enkele uren na elke toediening tolbutamide; in de loop van de dag verdwijnen symptomen telkens; patiënte zou vroeger vaak last hebben gehad van blozen |
| J, vrouw, 70 jaar | 1 dd 1 mg glimpiride | 2 glazen sherry | rood hoofd, misselijk, hoofdpijn, dyspnoe en malaise | voorheen tolbutamide zonder problemen; de therapie met glimepiride is gestaakt en wederom gewijzigd in tolbutamide |

sulfonylureumderivaat glimepiride twee glazen sherry werden gedronken (patiënt J).

Mechanisme

De eerste stap in de eliminatie van alcohol uit het lichaam is omzetting tot acetaldehyde door het enzym alcoholdehydrogenase in de lever. Vervolgens wordt acetaldehyde door het enzym aldehydedehydrogenase omgezet in azijnzuur [2,3]. In ieder geval deze tweede stap wordt geremd door sulfonylureumderivaten, waardoor er accumulatie van acetaldehyde optreedt [4]. Mogelijk wordt ook de eerste stap geremd door sulfonylureumderivaten, waardoor er tevens accumulatie van alcohol optreedt [3,5]. De remming van beide dehydrogenase-enzymen is waarschijnlijk afhankelijk van het specifieke sulfonylureumderivaat en van de plasmaconcentratie van dit sulfonylureumderivaat [4]. In tabel 1 lijken, in ieder geval bij patiënten A en B, de

verschijnselen afhankelijk te zijn van de dosis tolbutamide.

Door de remming van de afbraak van acetaldehyde kunnen al bij relatief kleine hoeveelheden alcohol zogenaamde disulfiram-achtige reacties optreden. Deze reacties uiten zich als vasomotore verschijnselen ten gevolge van vaatverwijding, waaronder met name flushing [6,7]. Deze vervelende flushes worden ervaren als een warm, tintelend of brandend gevoel in het gezicht. Soms treedt de flushing ook op in de nek, op de armen en/of aan de conjunctiva. Daarnaast kunnen de vasomotore reacties als gevolg van acetaldehyde bestaan uit hoofdpijn, duizeligheid, tachycardie, benauwdheid en misselijkheid [2,4,5,8]. In tegenstelling tot de menopauzale flush gaat de zogenaamde alcoholflush niet gepaard met transpireren [9]. Uit tabel 1 blijkt dat ten minste zes patiënten last hadden van deze alcoholflush (patiënten A, B, C, D, G en J). Verder →

blijkt dat in elk geval bij patiënten D en J deze flushing gepaard ging met andere vasomotore verschijnselen. Patiënten E en F hadden geen last van flushes, maar alleen van de andere vasomotore bijwerkingen.

Literatuurgegevens

Volgens de literatuur ervaren veel gebruikers van chloorpropamide bij inname van slechts kleine hoeveelheden alcohol (al bij een half glas) de alcohol-flush met of zonder andere vasomotore verschijnselen. Chloorpropamide is een sulfonyleureumderivaat, dat in Nederland niet meer in de handel is. Deze reactie zou vrij specifiek zijn voor chloorpropamide en zou bij andere sulfonyleureumderivaten, met name bij die van de tweede generatie, veel minder vaak optreden [2 4 6 7 9]. De meldingen bij LAREB hebben voor het grootste deel betrekking op tolbutamide (patiënten A tot en met I).

De symptomen beginnen volgens de literatuur binnen 20 tot 30 minuten na het drinken van alcohol, bereiken circa 30 tot 40 minuten na consumptie hun hoogtepunt en duren in het algemeen ongeveer 1 tot 2 uur, hoewel ze ook veel langer kunnen aanhouden [2 6 8 9]. Het optreden van de klachten kort na gebruik van alcohol komt overeen met de gegevens zoals gemeld bij Lareb (patiënten A, C en G).

Er lijkt in de loop van de behandeling met sulfonyleureumderivaten géén gewenning met betrekking tot de zogenaamde alcohol-flushes te ontstaan [9]. Dit komt overeen met de ervaringen van patiënten A tot en met E, die telkens weer na gebruik van alcohol last hadden van vasomotore verschijnselen; zo had patiënt A bijvoorbeeld al jaren last van de gemelde klacht.

Prostaglandinesynthetaseremmers zouden de

alcohol-flush door sulfonyleureumderivaten bij sommige patiënten kunnen versterken; het onderliggende mechanisme hiervan is echter niet bekend [4]. Bij de Lareb-meldingen gebruikten twee patiënten (E en H) dagelijks een lage dosering acetylsalicylzuur.

Het is niet duidelijk of de ernst van de vasomotore bijwerkingen afhankelijk is van de hoeveelheid alcohol; wel lijkt de duur van de reactie af te hangen van de hoeveelheid alcohol [2]. Flushes kunnen bij sommige mensen ook optreden bij gebruik van relatief grote hoeveelheden alcohol zonder sulfonyleureumderivaat, hoewel deze in het algemeen iets later na inname van alcohol optreden dan met een sulfonyleureumderivaat [6]. De beschreven bijwerking van sulfonyleureumderivaten is niet afhankelijk van de leeftijd of het geslacht van de patiënt. Wel lijkt de alcoholflush mogelijk een dominant erfelijke bijwerking te zijn; het verschijnsel zou namelijk vooral optreden bij type-2-diabeten, met name indien diabetes in de familie voorkomt [5 9 10]. Andere studies spreken dit laatste echter tegen [3]. Er is geen verklaring voor het feit dat tolbutamide bij patiënten B en I waarschijnlijk ook zonder gebruik van alcohol flushes tot gevolg zou hebben gehad.

Conclusie

Type-2-diabeten die tolbutamide of een ander sulfonyleureumderivaat gebruiken, kunnen kort na gebruik van zelfs kleine hoeveelheden alcohol last krijgen van flushing en/of andere klachten, zoals hoofdpijn, duizeligheid, hartkloppingen, benauwdheid en misselijkheid. Artsen en apothekers moeten de patiënten informeren over het mogelijk optreden van deze vervelende vasomotore bijwerkingen ●

LITERATUUR

- 1 Van der Kuy A, red. Farmacotherapeutisch Kompas 1998. Amstelveen: Ziekenfondsraad, 1998:853-9.
- 2 Stockley IH. Drug, foods and environmental chemical agents which can initiate Antabuse-like reaction with alcohol. *Pharm Int* 1983;4:12-6.
- 3 Lao B, Czyzyk A, Szutowski M, Szczepanik Z. Alcohol tolerance in patients with non-insulin-dependent (type 2) diabetes treated with sulphonylurea derivatives. *Arzneimittelforschung* 1994;44(6):727-34.
- 4 Groop L, Eriksson CJP, Huupponen R, et al. Roles of chlorpropamide, alcohol and acetaldehyde in determining the chlorpropamide-alcohol flush. *Diabetologia* 1984;26:34-8.
- 5 Krans HMJ. Insulin, glucagon and oral hypoglycemic drugs. In: Dukes MNG, red. *Meyler's Side effects of drugs*. 16e ed. Amsterdam: Elsevier Science, 1996:1296-301.
- 6 De Silva NE, Tunbridge WMG, Alberti KGMM. Low incidence of chlorpropamide-alcohol flushing in diet-treated, non-insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1981;1:128-31.
- 7 Krentz AJ, Ferner RE, Bailey CJ. Comparative tolerability profiles of oral antidiabetic agents. *Drug Safety* 1994;11(4):223-41.
- 8 Hypoglycaemic agent drug interactions. In: Stockley IH. *Drug interactions*. 4e ed. Londen: The Pharmaceutical Press, 1996:557-9.
- 9 Leslie RDG, Pyke DA. Chlorpropamide-alcohol flushing: a dominantly inherited trait associated with diabetes. *BMJ* 1978;2:1519-21.
- 10 Pyke DA, Leslie RDG. Chlorpropamide-alcohol flushing: a definition of its relation to non-insulin-dependent diabetes. *BMJ* 1978;2:1521-2.

“ Van oom Herbert had hij een assistente geërfd. Zij was een ongehuwde vrouw van onbestemde leeftijd. Ze woonde samen met haar ongehuwde broer. Al zo lang had ze onder zijn oom in de apotheek gewerkt dat ze amper van een Kjeldahlkolf viel te onderscheiden. Aan haar kon Simon alles overlaten. ”

Maarten 't Hart

De nakomer

Ingezonden door J.A.M. Hoogeboom, Zoetermeer

De redactie verwelkomt inzending van meer farmaceutische citaten