

# Tolbutamide

A10BB03, juli 2024

## Indicatie

Diabetes mellitus type 2 (DM2, niet insuline-afhankelijk of ouderdomsdiabetes) indien met dieet onvoldoende resultaat wordt verkregen.(1,2)

## Standpunt Ephor en samenvatting

**Tolbutamide** wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor de behandeling van type 2 diabetes mellitus (DM2) wegens aangetoonde effectiviteit bij ouderen, gunstig bijwerkingenprofiel, klein interactiepotentieel en gebruiksgemak in vergelijking met andere SU-derivaten. **Gliclazide** heeft een lichte voorkeur op tolbutamide vanwege meer praktijkervaring bij ouderen, gebruiksgemak (eenmaal daags te doseren) en gliclazide is onder een grotere groep ouderen onderzocht dan tolbutamide. **Glimepiride** wordt niet geadviseerd.

### Dosering:

Begin dosering 500 mg 1×/dag bij het ontbijt. Zo nodig ongeveer elke 8 dagen met 500 mg verhogen op geleide van bepalingen van bloed- en urineglucose, met een maximum van 2000 mg/dag.(1)

### Gebruiksgemak:

Dagdoses tot 1000 mg in 1×/dag kort vóór of tijdens het ontbijt innemen, de eventuele rest van de dagdosis kort vóór of tijdens de avondmaaltijd.  
De tabletten innemen met een ruime hoeveelheid water.(1)  
De tabletten mogen verpulverd worden (3)

### Stoppen van de medicatie:

Overweeg te stoppen of de dosis te verlagen bij gering geschatte resterende levensverwachting, kwetsbare ouderen met HbA1c  $\leq$  58 mmol/mol, ouderen met HbA1c  $\leq$  53 mmol/mol en bij ontwikkeling of progressie van kwetsbaarheid, bijwerkingen of comorbiditeit. Tolbutamide kan afgebouwd worden of in één keer gestopt worden. (4)

**Ervaring:** het aantal in RCTs bestudeerde ouderen is: > 65 jaar : 24 patiënten.

### Effectiviteit:

#### *Actief gecontroleerde studies*

In een gerandomiseerde, dubbelblinde studie werden 20 patiënten met diabetes behandeld met tolbutamide of metformine (beide 500mg tot 2000mg) voor 3 maanden waarna de behandeling werd gewisseld. De effecten op de nuchtere glucose waarden, nuchtere insuline waarden en het HbA1c waren gelijk voor zowel tolbutamide als metformine. Alleen het lichaamsgewicht nam toe met tolbutamide (gemiddeld 1,6 kg [SD 2,6]) terwijl het lichaamsgewicht daalde met metformine (gemiddeld 2,0 kg [SD 2,4]) (p=0.001). (5)

#### *Cardiovasculair risicoprofiel*

Het cardiovasculair risicoprofiel van patiënten met DM2 die tolbutamide gebruikten werd onderzocht in twee cohort studies. In de ene studie werd tolbutamide vergeleken

met metformine en in de andere studie werd tolbutamide met andere sulfonylureumderivaten middelen vergeleken. T.o.v. metformine liet tolbutamide een verhoogd risico zien op cardiovasculaire mortaliteit (HR 1.22), cardiovasculaire mortaliteit en myocard infarct (HR 1.18) (6) T.o.v. de andere sulfonylureumderivaten was het cardiovasculaire risico profiel gelijk. (7)

### **Bijwerkingen:**

In een gerandomiseerde, dubbelblinde studie werden 20 patiënten met diabetes behandeld 10 met tolbutamide 10 met metformine gedurende 3 maanden waarna van behandeling werd gewisseld. Lichaamsgewicht nam toe (kg) met tolbutamide terwijl het lichaamsgewicht daalde met metformine ( $p=0.001$ ). Bijwerkingen die significant meer gemeld werden bij gebruik van tolbutamide waren obstipatie (40% vs. 10%) en huiduitslag (20% vs. 0%). (5)

Hypoglykemie: Risicofactoren voor het optreden van hypoglykemie als het gevolg van tolbutamide-gebruik zijn een hoge leeftijd, nier- of leverfunctiestoornissen en het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen. (1)

**Interactiepotentieel:** klein (<5 relevante interacties met geneesmiddelgroepen, beoordeeld voor de gehele groep SU-derivaten).(14)

**Farmacokinetiek:** er zijn geen farmacokinetiek studies gedaan met oudere patiënten. Eliminatiehalfwaardetijd is ong. 8 uur, de werking houdt 6-12 uur aan.

## **Uitgebreide tekst**

### **Dosis**

500 mg tot 2000 mg per dag, afhankelijk van het resultaat van het stofwisselingsonderzoek (bloed- en urinesuikerbepalingen). De instelling kan in de regel ambulant geschieden, te beginnen met 500 mg per dag kort vóór of tijdens het ontbijt. Deze begintdosis moet gedurende enige dagen worden aangehouden. Verhoging gaat trapsgewijs met 500 mg per dag met intervallen van ongeveer 8 dagen tot maximaal 2000 mg per dag. De maximale dosering van tolbutamide bedraagt 2000 mg per dag. Er zijn tabletten van 500 en 1000 mg. (1,2)

### **Is dosisaanpassing bij ouderen nodig?**

Risicofactoren voor het optreden van hypoglykemie als het gevolg van tolbutamide-gebruik zijn een hoge leeftijd, dus de dosis verlagen of overwegen om te stoppen wordt aanbevolen. (18,9) Overweeg verder de dosis te verlagen bij gering geschatte resterende levensverwachting, kwetsbare ouderen met  $HbA1c \leq 58$  mmol/mol, ouderen met  $HbA1c \leq 53$  mmol/mol en bij ontwikkeling of progressie van kwetsbaarheid, bijwerkingen of comorbiditeit. (4)

Bij toevoegen van een SGLT-2 remmer en  $HbA1c < 64$  mmol/ml moet bij ouderen het sulfonylureumderivaat gestaakt worden of verlaagd worden in dosering in verband met het verhoogde risico op hypoglycemie.

### **Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?**

Niet bekend

### **Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:**

Niet nodig. Bij ernstige nierinsufficiëntie (klaring < 10 ml/min): voorzichtig gebruiken, goed monitoren. Hoewel de fabrikant gebruik bij creatinineklaring < 10 ml/min ontraadt, ontbreken studies die dit onderbouwen. (2)

### **Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:**

Er is weinig onderzoek gedaan naar de farmacokinetische veranderingen van sulfonylureumderivaten bij patiënten met cirrose. Het belangrijkste risico is het optreden van een hypoglykemie en daarom moet de patiënt goed gemonitord worden.

Tolbutamide is veilig te gebruiken bij cirrose vanwege ruime ervaring bij patiënten met levercirrose, de korte halfwaardetijd en de korte werkingsduur. (15)

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie en toediening**

Dagdoses tot 1000 mg in 1x/dag kort vóór of tijdens het ontbijt innemen, de eventuele rest van de dagdosis kort vóór of tijdens de avondmaaltijd. De tabletten innemen met een ruime hoeveelheid water. (1)

Mag verpulverd worden (3)

### **Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Nee.

## **Stoppen van de medicatie**

### **Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?**

Overweeg te stoppen of de dosis te verlagen bij gering geschatte resterende levensverwachting, kwetsbare ouderen met HbA1c  $\leq$  58 mmol/mol, ouderen met HbA1c  $\leq$  53 mmol/mol en bij ontwikkeling of progressie van kwetsbaarheid, bijwerkingen of comorbiditeit. Tolbutamide kan afgebouwd worden of in één keer gestopt worden. (4) Bij ouderen vanaf 70 jaar voorkeur geleidelijk afbouwen met dosisverlaging eens per 2 weken onder monitoring van hyperglykemische symptomen en bloedglucosewaarden. (14)

## **Ervaring**

### **Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)**

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

>65: 20 patiënten

### **Praktijkervaring**

#### **Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2022)**

65-70 jaar: 3.750 mannen en 3.035 vrouwen.

$\geq$ 75 jaar: 5.570 mannen en 5.755 vrouwen.

Geneesmiddel is sinds 1980 internationaal in de handel. (1)

## **Effectiviteit**

**Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?**

### *Actief gecontroleerde studies*

In een gerandomiseerde, dubbelblinde studie werden 20 patiënten (gemiddelde leeftijd 78 jaar, 70% vrouwen) met diabetes behandeld met tolbutamide (500mg tot 2000 mg) of metformine (500 mg tot 2000 mg) voor 3 maanden waarna de behandeling werd gewisseld. De effecten op de nuchtere glucose waarden, nuchtere insuline waarden en het HbA1c waren gelijk voor zowel tolbutamide als metformine. Alleen het lichaamsgewicht nam toe met tolbutamide (gemiddeld 1,6 kg [SD 2,6]) terwijl het lichaamsgewicht daalde met metformine (gemiddeld 2,0 kg [SD 2,4]) (p=0.001). (5)

### *Cohortstudies, case-control studies*

#### Cardiovasculair risicoprofiel

In een cohort studie werden patiënten met DM2 die tolbutamide gebruikten (gemiddelde leeftijd 76 jaar, 45% vrouwen) vergeleken met patiënten die metformine gebruikten. Het cardiovasculair risicoprofiel voor tolbutamide laat een verhoogd risico voor cardiovasculaire mortaliteit (HR 1.22 [95% CI 1.06-1.41]), samengesteld eindpunt cardiovasculaire mortaliteit en myocard infarct (HR 1.18 [95%CI 1.03-1.34]) en mortaliteit in het algemeen (HR 1.21 [95%CI 1.06-1.38]) voor tolbutamide t.o.v. metformine. (6)

In een cohort studie werden patiënten met DM2 gebruikten (gemiddelde leeftijd 77 jaar, 43% vrouwen) tolbutamide als referentie voor andere sulfonurea. Het cardiovasculair risicoprofiel voor tolbutamide is vergelijkbaar met de andere sulfonurea producten. (7)

### **Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?**

Niet bekend

### **Is de tijd tot effect (time to benefit) van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

Het effect op de bloedglucosewaarden treedt zeer snel op. Daling van het HbA1c werd gemeten na 3 maanden (5)

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

niet bekend

## **Bijwerkingen en veiligheid**

### **Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

#### *Actief gecontroleerde studies*

In een gerandomiseerde, dubbelblinde studie werden 20 patiënten (gemiddelde leeftijd 78 jaar, 70% vrouwen) met diabetes behandeld met tolbutamide (N=10) (500mg tot 2000mg) of metformine (N=10) (500 mg tot 2000mg) voor 3 maanden waarna de behandeling werd gewisseld. Lichaamsgewicht nam toe met tolbutamide (gemiddeld 1,6 kg [SD 2,6]) terwijl het lichaamsgewicht daalde met metformine (gemiddeld 2,0 kg [SD 2,4]) (p=0.001). Bijwerkingen die significant meer gemeld werden voor tolbutamide waren obstipatie (40% vs. 10%) en huiduitslag (20% vs. 0%). Met metformine werden de volgende bijwerking significant meer gemeld: opblazen gevoel, misselijkheid, diarree, hoofdpijn en metaalsmaak. (5)

*Bijwerkingen Eudravigilance (Europees bijwerkingencentrum van het European Medicines Agency)):*

Gemelde bijwerkingen door ouderen >75 jaar met een relatieve Odd's ratio (ROR) >1,5 versus mensen <75 (ondergrens betrouwbaarheidsinterval >1): niet gevonden.

**Wat is het number needed to harm (NNH) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?**

Niet bekend

**Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Hoge leeftijd is één van de risicofactoren voor hypoglykemie (1,2)

**Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

Nee

**Anticholinerge effecten:**

Gezien het farmacologisch profiel niet te verwachten.

**Delier:**

Niet gemeld

**Duizeligheid:** Tinnitus wordt gemeld en dit kan een verhoogd risico op duizeligheid veroorzaken. (10)

**Valneiging en/of motorische functie:**

Niet gemeld (1,2), maar als gevolg van een hypoglycemie kan er zeker een verhoogd risico op vallen zijn.

**Sedatieve effecten:**

Niet gemeld

**Orthostatische effecten:**

Niet gemeld

**Invloed op voedselinname:**

Maagdarmstoornissen zoals misselijkheid, braken, gebrek aan eetlust, diarree of obstipatie (1)

**Hemostase:**

Afwijkingen van het bloedbeeld, waaronder trombocytopenie zijn gemeld (1).

**Cardiovasculaire bijwerkingen:**

Niet gemeld

**Cognitie:**

Niet gemeld

**Invloed op rijvaardigheid:**

Voordat een optimale stabilisering is bereikt, kunnen de reacties van de patiënt zodanig veranderen, dat het vermogen om actief aan het verkeer deel te nemen of machines te bedienen afneemt.(1)

### **Intoleranties en/of allergieën:**

Niet gemeld

## **Interactiepotentieel**

### **Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties? (14)**

*Toename concentratie tolbutamide*

Lopinavir en ritonavir remmen het metabolisme

*Afname concentratie tolbutamide*

Niet gemeld

### *Overige interacties*

Niet-selectieve  $\beta$ -blokkers kunnen het herstel uit een hypoglykemie vertragen en bepaalde symptomen van hypoglykemie (hartkloppingen, tachycardie, trillen) maskeren. Andere waarschuwingssignalen van hypoglykemie (zoals hongergevoel, wazig zien, moeite met concentreren en zweten) blijven bestaan. Tevens kunnen ze tijdens hypoglykemie kortdurend ernstige hypertensie veroorzaken. Tijdens hypoglykemie komt adrenaline vrij dat direct  $\alpha$ -receptoren stimuleert (gevolg onder andere vasoconstrictie) en  $\beta$ -receptoren stimuleert (gevolg onder andere vasodilatatie); door toediening van een  $\beta$ -blokker wordt vasoconstrictie niet langer tegengewerkt. Selectieve  $\beta$ -blokkers hebben deze effecten in mindere mate dan niet-selectieve  $\beta$ -blokkers.

Bovendien kan de hypoglykemische werking van het sulfonylureumderivaat afnemen, omdat  $\beta$ -blokkers de door sulfonylureumderivaten geïnduceerde insulinesecretie uit het pancreas remmen.

Een niet-selectieve  $\beta$ -blokker wordt bij voorkeur vermeden, maar dit is niet altijd mogelijk. De 'veiligheid' van een selectieve  $\beta$ -blokker is relatief; bij hoge doses kan de selectiviteit verloren gaan.

Bepaalde middelen kunnen de hypoglykemische werking versterken, waaronder ACE-remmers, allopurinol, anabole steroïden, andere bloedglucoseverlagende middelen, chinolonen, chlooramfenicol, claritromycine, cyclofosfamide, danazol, disopyramide, fenybutazon, fibraten, fluoxetine, ifosfamide, MAO-remmers, pentoxifylline (in hoge dosering), probenecide, salicylaten, sulfonamiden, sympatholytica en tetracyclines. Bepaalde middelen kunnen de hypoglykemische werking verminderen, waaronder acetazolamide, adrenaline, diazoxide, fenobarbital, fenothiazinederivaten (zoals chloorpromazine), fenytoïne, glucagon, glucocorticoïden, laxantia (bij langdurig gebruik), oestrogenen, progestagenen, rifampicine, sympathicomimetica, thiazidediuretica en thyreomimetica.

Alcohol kan de hypoglykemische werking versterken en kan een disulfiram-achtige reactie veroorzaken.

Clonidine en H<sub>2</sub>-antagonisten kunnen de hypoglykemische werking versterken en verminderen. Clonidine kan de beginsymptomen van een hypoglykemie maskeren.

### **Het interactiepotentieel**

Het interactiepotentieel is klein (<5 relevante interacties met geneesmiddelgroepen, beoordeeld voor de hele groep SU-derivaten).(1,2,14)

### **Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?**

Hypoglycaemie kan vallen en daarmee fracturen veroorzaken.

### **Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek**

Sulfonylurenderivaten stimuleren de insulinesecretie van de  $\beta$ -cellen van het pancreas. De werking komt tot stand doordat de stoffen aan de ATP-afhankelijke kaliumkanalen in de  $\beta$ -cellen binden en deze blokkeren. Dit stimuleert de instroom van calcium en hierdoor afgifte van insuline. Verder verbeteren sulfonylureumderivaten de  $\beta$ -celfunctie.

Absorptie: De biologische beschikbaarheid bedraagt ruim 90%. De Cmax wordt na 3-5 uur bereikt.

Distributie: De plasma-eiwitbinding bedraagt ong. 95%. Het verdelingsvolume is ong. 0.15 l/kg lich.gewicht.

Metabolisme en eliminatie; Het wordt in de lever voornamelijk door CYP2C9 gemetaboliseerd tot de inactieve metabolieten carboxy- en hydroxytolbutamide en met de urine uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd is ong. 8 uur. De werking houdt 6-12 uur aan. (14)

### **Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee

### **Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee

### **Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?**

Nee. (11)

### **Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?**

Nee, tolbutamide heeft een lage extractie ratio in de lever. (12)

### **Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?**

Nee. De concentratie tolbutamide bepaald niet direct de hypoglykemische response. TDM zal daarom de behandeling van deze patiënten niet bevorderen. (13)

### **Patiënten informatie in de bijsluiter**

#### **Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?**

Nee (1,2)

### **Referenties**

1. College ter beoordeling van geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter Tolbutamide. [Internet] Available from: [https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH::P0\\_DOMAIN,P0\\_LANG,P3\\_RVG1:H,NL,55355](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,55355) [Accessed 29 November 2023]
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddeltekst Tolbutamide. [Internet] Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/t/tolbutamide> [Accessed 29 November 2023]
3. Handboek enteralia [Internet] Available from: [http://www.pharmalink.nl/docs/enteralia\\_2.pdf](http://www.pharmalink.nl/docs/enteralia_2.pdf) [Accessed 29 November 2023]
4. Federatie medisch specialisten (FMS). Kennisdocument [Orale bloedglucoseverlagende middelen](#). Bijlage van multidisciplinaire richtlijn Polyfarmacie bij ouderen. [Internet] Available from: [https://ephor.nl/wp-content/uploads/Eindversie-Kennisdocument-Bloedglucoseverlagende-middelen\\_0.pdf](https://ephor.nl/wp-content/uploads/Eindversie-Kennisdocument-Bloedglucoseverlagende-middelen_0.pdf) [Accessed 29th November 2023]
5. Josephkuty S, Potter JM. Comparison of tolbutamide and metformin in elderly diabetic patients. *Diabet Med*. 1990 Jul;7(6):510-4
6. Jørgensen CH, Gislason GH, Andersson C, et al. Effects of oral glucose-lowering drugs on long term outcomes in patients with diabetes mellitus following myocardial infarction not treated with emergent percutaneous coronary intervention--a retrospective nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2010 Sep 16;9:54.
7. Horsdal HT, Johnsen SP, Søndergaard F, et al. Sulfonylureas and prognosis after myocardial infarction in patients with diabetes: a population-based follow-up study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009 Sep;25(6):515-22.
8. [Desprescribing.org](https://www.desprescribing.org/) | Is an Antihyperglycemic still needed? [Internet] Available from: [desprescribing\\_pamphlet2018\\_AHG\\_v03.pdf](https://www.desprescribing.org/wp-content/uploads/2018/08/Desprescribing-pamphlet2018_AHG_v03.pdf) [Accessed 29th November 2023]
9. Kennisdocument Bloedglucoseverlagende middelen [Internet] Available from: [https://ephor.nl/wp-content/uploads/Eindversie-Kennisdocument-Bloedglucoseverlagende-middelen\\_0.pdf](https://ephor.nl/wp-content/uploads/Eindversie-Kennisdocument-Bloedglucoseverlagende-middelen_0.pdf) [Accessed 17 January 2024]
10. Tolbutamide tablets - product information United Kingdom [Internet] Available from <https://www.medicines.org.uk/emc/product/14621> [Accessed 29 November 2023]
11. Harrower AD. Pharmacokinetics of oral antihyperglycaemic agents in patients with renal insufficiency. *Clin Pharmacokinet*. 1996 Aug;31(2):111-9
12. Kirby BJ, Unadkat JD. Impact of ignoring extraction ratio when predicting drug-drug interactions, fraction metabolized, and intestinal first-pass contribution. *Drug Metab Dispos*. 2010 Nov;38(11):1926-33
13. Ferner RE, Antsiferov ML, Kelman AW, et al. The relationships between dose and concentration of tolbutamide and insulin and glucose responses in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991;40(2):163-8
14. KNMP. Kennisbank. Tolbutamide. [Internet] Available from: [https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium\\_Medicamentorum/S607.html](https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S607.html) [Accessed 21st March 2024] Nota bene: deze bron is niet vrij beschikbaar.
15. Geneesmiddelen bij levercirrose. [Internet] Available from: <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl/zorgverleners/geneesmiddelen/sulfonylureumderivaten/> [Accessed 2nd April 2024]