

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Dokumentasjon for bruk av andre
beta-blokkere enn atenolol i
blodtrykksbehandling

Hasteoppdrag 2004

Tittel	Dokumentasjon for bruk av andre beta-blokkere enn atenolol i blodtrykksbehandling
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, direktør Arild Bjørndal, fagdirektør
Forfattere	Fretheim, Atle
ISBN	82-8121-023-0
Hasteoppdrag	2004
Prosjektnummer	Vakt-team: 990/194
Antall sider	4
Oppdragsgiver	Sosial- og helsedepartementet

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt, nytte og kvalitet av metoder, virkemidler og tiltak innen alle deler av helsetjenesten.

Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet. Det har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Oslo, desember 2004

Til: **Bjørn Guldvåg, SHdir**
Kopi: **John-Arne Røttingen, Arild Bjørndal,
Frode Forland, Hans-Petter Aarseth,
Bjørn-Inge Larsen**

Dato: 14.12.04
Arkivkode:

Notat

Fra: **Atle Fretheim**

Saksbehandler: **Atle Fretheim**

Sign:

Ansvarlig: **Arild Bjørndal**

Sign:

Dokumentasjon for bruk av andre beta-blokkere enn atenolol i blodtrykksbehandlingen

Bakgrunn

Dette notatet er svar på en forespørsel fra Sosial- og helsedirektoratet om en rask vurdering av dokumentasjonen for effekten av bruk av andre beta-blokkere enn atenolol til behandling av hypertensjon. Bakgrunnen er oppslag i pressen om at beta-blokkeren atenolol ikke virker forebyggende med tanke på hjertesykdom (1).

Tiazider og beta-blokkere har lenge vært regnet som førstehåndspreparater i behandlingen av hypertensjon fordi preparater som tilhører disse medikamentgruppene ble brukt i de store placebokontrollerte undersøkelsene som demonstrerte at blodtrykkssenkende behandling kunne forebygge slag og koronar hjertesykdom (2). Det har lenge vært kjent at dokumentasjonen til støtte for å anbefale beta-blokkere er svakere enn for tiazider (3).

Det er gjennomført flere titalls kliniske studier av blodtrykksmedisiner. I noen av dem ble tiazid og/eller beta-blokker sammenliknet med placebo (eller ingen behandling), og i andre studier ble forskjellige preparater, ev. grupper av preparater (f. eks. ACE-hemmer vs. tiazid eller beta-blokker) evaluert mot hverandre.

For å kunne vurdere dokumentasjonen som finnes for ett spesifikt preparat må en se bort fra studier hvor deltakerne kunne velge mellom forskjellige legemidler (f. eks flere forskjellige beta-blokkere). Videre kan det heller ikke legges særlig vekt på studier hvor en stor andel av deltakerne i gruppene som sammenliknes brukte samme tilleggsmedikasjon (f. eks. en studie hvor nesten alle

deltakerne i både beta-blokkergruppen og placebogruppen fikk et tiazid i tillegg).

Atenolol er den beta-blokkeren som har vært mest brukt i kliniske studier. Resultatene fra disse studiene ble nylig slått sammen i en meta-analyse (4). Konklusjonen var at atenolol ikke kom bedre ut enn placebo verken når det gjaldt totalmortalitet, beskyttelse mot hjerteinfarkt, eller forebygging av kardiovaskulære dødsfall. Atenolol gjorde det riktignok bedre enn placebo på forebygging av slag. Videre viste det seg at atenolol jevnt over kom dårligere ut i sammenlikning med andre blodtrykkssenkende legemidler. Disse funnene lå til grunn for oppslagene i pressen.

Metode

Vi har tatt utgangspunkt i tre systematiske oversikter over randomiserte kontrollerte forsøk av blodtrykkssenkende legemidler (3, 5, 6). Ut fra disse har vi identifisert studier som har brukt andre beta-blokkere enn atenolol, enten evaluert mot placebo (ev. ingen behandling) eller mot andre preparater. Vi har sett bort fra undersøkelser hvor deltakerne kunne velge mellom beta-blokker og andre preparatgrupper, og studier hvor deltakerne kunne velge mellom flere typer av beta-blokkere, når atenolol var et av alternativene.

Resultater

Vi fant fire studier som vi mente var relevante. Følgende sammenlikninger ble gjort i disse studiene (i kronologisk rekkefølge jf. publiseringsdato):

- Propranolol (beta-blokker) vs. bendroflumetiazid (7)
- Propranolol vs. hydroklortiazid (8)
- Propranolol vs. bendroflumetiazid vs. placebo (9)
- Metpropolol (beta-blokker) vs. ramipril (ACE-hemmer) vs. amlodipin (kalsiumkanalblokker) (10)

Ett problem i fortolkningen av disse studiene er at sammenlikningene mot tiazider er fra 1970- og 1980-tallet. På den tida var det vanlig å bruke tiazider i langt høyere doser enn i dag. Høydosert tiazid beskytter godt mot slag men har, i motsetning til lavdosert tiazid, liten eller ingen forebyggende effekt på hjertesykdom.

Beta-blokker ble sammenliknet med placebo i bare én av disse undersøkelsene, og dette var også den eneste virkelig store studien vi fant (over 17 000 deltakere – ¼ fordelt til propranolol, ¼ til høydosert tiazid og ½ til placebo) (9). Deltakerne var kvinner og menn i alderen 35 til 64 år, med diastolisk trykk i området 90 til 109 mmHg. Resultatene viste at både propranolol og høydosert bendroflumetiazid effektivt forebygde slag, men ingen av preparatene reduserte risikoen for hjertesykdom eller den totale dødeligheten, sammenliknet med placebo.

De to små undersøkelsene som evaluerte propranolol mot høydosert tiazid hadde henholdsvis 106 (7) og 394 (8) deltakere og var

designet for å studere effekten av preparatene når det gjaldt blodtrykksnivå og metabolske endringer (blodlipider osv.), ikke kardiovaskulære hendelser. Fordi det var så få deltakere var det også et lavt antall som fikk hjerte- og karsykdom eller døde i løpet av studien og dermed har vi få data å regne på. Det gjør denne studien av liten verdi i denne sammenheng.

Den fjerde og siste undersøkelsen inkluderte kun afroamerikanske pasienter med hypertensiv nyresykdom. Det gjør at overførbareheten til norsk virkelighet er diskutabel – i Norge har vi i hovedsak hvite med ukomplisert hypertensjon. I artikkelen som rapporterer resultatene fra undersøkelsen skriver forfatterne at det ikke ble funnet noen signifikante forskjeller mellom behandlingsgruppene (metoprolol, ramipril, amlodipin) når det gjaldt totalmortalitet, kardiovaskulær mortalitet eller første kardiovaskulære episode (10). I en av meta-analysene vi har basert oss på er data fra denne studien inkludert. Forfatterne av meta-analysen rapporterer at det i den aktuelle studien ble funnet en signifikant lavere relativ risiko for "major cardiovascular events" med beta-blokkeren metoprolol sammenliknet med amlodipin (relativ risiko 0,52 [95% konfidensintervall 0,35 til 0,74] (5). Det var ingen forskjell å snakke om mellom ramipril og metoprolol. Forklaringen på den tilsynelatende motstridende rapporteringen av resultater fra denne studien har vi ikke klart å finne ut av innenfor tidsrammen vi hadde.

Én undersøkelse har vært mye brukt som argument for at beta-blokkere, og da særlig metoprolol, er gode blodtrykksmedikamenter, nemlig MAPHY-studien (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives Study). Fortolkningen av denne studien er vanskelig. Utgangspunktet for undersøkelsen var en stor studie som sammenliknet beta-blokker mot tiazid (HAPPHY-studien). Pasientene som havnet i beta-blokkergruppa fikk enten atenolol eller metoprolol, avhengig av hvilken klinikk de soknet til. Da studien var ferdig valgte man å forlenge observasjonstida for de av deltakerne som var blitt randomisert til å få metoprolol eller tiazid. Deltakerne som var randomisert til atenolol eller tiazid avsluttet man oppfølgingen av. Dette var en *post hoc* avgjørelse, motivert ut fra funnene man hadde fra HAPPHY-studien – resultatene kunne tyde på at deltakere som fikk metoprolol gjorde det bedre enn dem som fikk atenolol. Dette er en tvilsom framgangsmåte rent metodologisk. MAPHY-studien har vært mye kritisert og blir sjelden inkludert i systematiske oversikter av blodtrykksstudier.

Oppsummering og konklusjon

Den nylig publiserte systematiske oversikten av blodtrykksstudier med bruk av atenolol gav liten støtte for bruk av dette preparatet. Vi har også funnet svært lite dokumentasjon som gir grunn til å tro at andre beta-blokkere enn atenolol er effektive preparater med tanke på forebygging av hjertesykdom i behandlingen av hypertensjon.

Resultatene fra den ene store studien vi fant tyder på at propranolol ikke reduserer risikoen for hjertesykdom eller død sammenliknet

med placebo. Den eneste andre studien vi fant, som var av en viss størrelse, er vanskelig å tolke – både fordi det er snakk om en spesiell pasientgruppe (afroamerikanere med hypertensiv nyresykdom) og fordi rapporteringen av kardiovaskulære endepunkt er mangelfull.

Denne gjennomgangen har vært utført innenfor en stram tidsramme, noe som medfører en viss risiko for at vi kan ha oversett relevant informasjon.

14.12.04

Atle Fretheim

Litteratur

1. Høyem A. Hjertemedisin virker ikke. NRK (www.nrk.no), 6.12. 2004.
2. Collins R, Peto R, MacMahon S et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
3. Wright JM, Lee C, Chambers GK. Systematic review of antihypertensive therapies: does the evidence assist in choosing a firstline drug? *Can Med Assoc J* 1999; 161: 25-32.
4. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364: 1684-9.
5. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 2534-44.
6. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-35.
7. Berglund G, Andersson O. beta-blockers or diuretics in hypertension? A six year follow-up of blood pressure and metabolic side effects. *Lancet* 1981; 1: 744-7.
8. Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide for the initial treatment of hypertension. II. Results of long-term therapy. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *JAMA* 1982; 248: 2004-11.
9. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council Working Party. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291: 97-104.
10. Wright JT, Jr., Bakris G, Greene T et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421-31.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Postboks 7004 St. Olavs plass

0130 Oslo

Tlf: 23 25 50 00

Faks: 23 25 50 10

post@kunnskapssenteret.no

www.kunnskapssenteret.no

Organisasjonsnummer: 986 303 537

ISBN 82-8121-023-0