

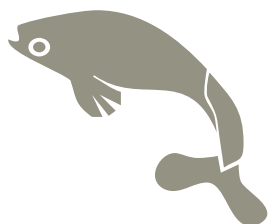
Atenolol och andra betablockerare – fåglar eller fiskar?



Den senaste SBU-rapporten om högt blodtryck, en samtidigt publicerad uppmärksammas metaanalys som ifrågasätter atenolol och ett uttalande från Läke­medelsverket har skapat viss förvirring när det gäller betablockerarna vid hypertoni. SFAM.L gör ett försök att bringa reda i begreppen.

SBU har presenterat en uppdaterad kunskapsöversikt om måttligt förhöjt blodtryck (1). Slutsatsen i denna omfattande rapport är att de fem vanligaste klasserna av blodtryckssänkare (tiazider, ACE-hämmare, kalciumantagonister, ARB och betablockerare) är väsentligen likvärda när det gäller att sänka blodtrycket och minska allvarliga kärlkomplikationer som slaganfall och hjärtinfarkt. Frågor man som förskrivare kan ställa sig om betablockerare vid hypertoni:

- Är betablockerarna som klass lika bra som andra blodtryckssänkare, när det gäller att skydda mot slaganfall och hjärtinfarkt?
- Talar tillgänglig dokumentation för att atenolol skulle vara sämre än andra betablockerare när det gäller detta skydd?
- Finns evidens för att kombinationen tiazider och betablockerare är sämre för patienterna vad gäller skydd mot allvarliga kärlländelser?
- Ger selektiva betablockerare mer biverkningar och anledning till avslutning av behandlingen, än andra blodtryckssänkare?
- Vilken plats har gruppen betablockerare vid behandling av okomplicerad hypertoni idag utifrån tillgänglig dokumentation? Vilken betablockerare bör man välja?



Är betablockerare inte bättre än sockerpiller?

Engelska NICE, en institution som har en liknande ställning som SBU och Läke­medelsverket hos oss, gav ut guidelines om hypertoni i augusti 2004 (2). Där ingår en del metaanalyser om de olika klasserna av blodtryckssänkare. I metaanalysen som jämför olika betablockerare med placebo när man väsentligen samma resultat som den aktuella metaanalysen i Lancet om atenolol. Resultaten visar att betablockerarna som grupp inte är signifikant bättre än placebo vad gäller påverkan på totalmortalitet och hjärtinfarkter. När det gäller slaganfall ses en minskning i betablockerargruppen som i den ena analysen är statistiskt säkerställt och gränssignifikant i den andra.

Betablockerarna lika bra som andra blodtryckssänkare?

Redan 1998 ifrågasatte Messerli och medarbetare i JAMA lämpligheten av att rekommendera betablockerare som förstahandsmedel, främst till äldre patienter (3). I en senare artikel har de liknat betablockerarna vid "kejsarens nya kläder" (4). Som stöd redovisades metaanalyser på då tillgängliga studier på äldre. Vid jämförelse mot placebo fann man att betablockerare inte var signifikant bättre än placebo vad gällde hjärtinfarkt och totalmortalitet, däremot vad gällde slaganfall. Motsvarande resultat för tiazider visade att dessa var signifikant bättre än placebo på samtliga utfall: totalmortalitet, hjärtinfarkt och slaganfall.

I en stor metaanalys av blodtrycksstudier omfattande 42 studier med närmare 200 000 randomiserade deltagare, konstaterades att tiazider gav signifikant färre antal kardiovaskulära händelser än betablockerar­behandling (5). I en nästan lika stor metaanalys har man studerat betablockerare ihop med tiazider varför det är svårt att dra några slutsatser för enbart beta-blockerare (6).

I flera stora studier från senare år har kontrollgruppen behandlats med betablockerare och/eller tiazider blandade i samma randomiseringsgrupp (STOP-2, CAPPP, NORDIL). Det finns ingen redovisning av resultatet för enbart betablockerarna och än mindre för de specifika betablockerarna separat. Dessa studier kan därför inte tas som bevis för betablockerarnas effekter.

Är atenolol särskilt dåligt?

Den aktuella metaanalysen i Lancet ifrågasätter atenolols förmåga att förebygga komplikationer till hypertoni (7). Studierna i metaanalysen är mycket heterogena avseende patientkaraktäristika och blodtrycksnivåer. Resultaten i studierna är divergerande och urvalet av studier diskutabelt.

I en studie på äldre var atenolol bättre än placebo (HEP) medan i en annan studie på äldre var atenolol inte bättre än placebo och sämre än tiazider (MRC Old). Atenolol hade lika bra effekt som ACE-hämmare i en stor och lång studie på diabetiker (UKPDS). I en annan stor studie var atenolol + tiazid sämre än ARB + tiazid vid behandling av patienter ►►

med hypertoni och vänsterkammarhypertrofi (LIFE).

I metaanalysen finns en omdiskuterad subgruppsanalys av HAPPHY-studien (se nedan). I en medicinsk kommentar i Läkartidningen framhålles dessutom att metaanalysen knappast håller för en allmän konklusion om atenolol (8). Detta därför att de flesta ingående populationerna i liten utsträckning utgörs av människor med okomplicerad hypertoni.

Övriga betablockerares dokumentation

Det finns få studier av mortalitet/morbiditet för övriga betablockerare vid hypertoni. Det finns därför ingen dokumentation som ger stöd åt uppfattningen att någon annan betablockerare skulle vara bättre än atenolol vid behandling av hypertoni vad gäller skydd mot allvarliga komplikationer.

Det finns två jämförande studier med propranolol. En visade att propranolol var sämre än tiazider men aningen bättre än placebo (MRC). En annan visade att betablockerare, mest propranolol, var bättre än icke-BB (Yurenev och medarbetare). Det finns en studie där oxprenolol jämfördes med placebo – ingen skillnad (IPPSH).

För metoprolol finns, vad vi har kunnat finna, bara de omdiskuterade MAPHY- och HAPPHY-studierna (se nedan).

Efter hjärtinfarkt och vid hjärtsvikt finns för vissa betablockerare god dokumentation medan den för atenolol är obefintlig eller svag. Kardioprotektiv effekt efter hjärtinfarkt eller effekt vid hjärtsvikt kan emellertid inte överflyttas till att gälla personer med okomplicerad hypertoni.

MAPHY/HAPPHY

– omdiskuterade metoprololstudier

HAPPHY var en prospektiv, randomiserad öppen studie som jämförde olika betablockerare (atenolol, metoprolol eller propranolol) med tiazididiuretika. Resultatet publicerades 1987 och visade inte någon skillnad mellan grupperna. Ett år senare publicerades MAPHY-studien. Vid ett första påseende ser MAPHY ut att vara en väl genomförd, primärpreventiv, prospektiv, studie på patienter med högt blodtryck där patienterna rando-

miserades till metoprolol eller tiazididiuretikum. Det rapporterades en skillnad i totalmortalitet på 48% (95% CI 17–68%) till fördel för metoprolol.

MAPHY är dock inte en prospektiv studie trots att den framställs som det. När HAPPHY avslutade efter nio år gick vissa (men inte alla) av de centra i HAPPHY-studien som hade använt betablockeraren metoprolol till sina patienter, med på att fortsätta studien.

Det var inte förlängningen av studien som åstadkom skillnaden mellan metoprolol och tiazider – tvärtom. Skillnaden var störst vid 4,2 år (48%) och minskade till 22% vid studiens avbrytande. MAPHY kan alltså till största delen betraktas som en retrospektiv subgruppsanalys av HAPPHY-studien. Detta mycket ovanliga förfarande ifrågasattes och kritiserades efter publiceringen.

I SBU-rapporten värderas MAPHY-studien så här: ”Kvaliteten på denna studie bedöms vara avsevärt lägre än för HAPPHY, då svårigheter föreligger att få insikt i hur förlängningen av studien gick till, och då okonventionella statistiska analyser användes. De anmärkningsvärta olika resultaten i HAPPHY och MAPHY gör tolkningen av fynden i den senare undersökningen svår.”

Subgruppsanalyser i efterhand i HAPPHY-studien har gjorts för att visa att metoprolol är bättre än atenolol. Men eftersom det inte skedde någon slumpmässig fördelning till den ena eller andra betablockeraren har sådana siffror lågt bevisvärde. Detta förfarande är inte vetenskapligt acceptabelt enligt ett uttalande från styrkommittén för HAPPHY-studien (9). De påpekade också att mortaliteten skilde kraftigt mellan olika studiecentra och olika länder.

Någon ytterligare metoprololstudie med mortalitet/morbiditet som effektmått vid okomplicerad hypertoni finns oss veterligen inte publicerad. Känner man nu tveksamhet till användande av atenolol finns alltså ingen annan specifik betablockerare som kan sägas vara bättre dokumenterad. Vill man byta ut atenolol bör det snarare vara till lågdostiazid eller generisk ACE-hämmare än till någon annan betablockerare.

Betablockerare slut som förstahandsalternativ?

Vid nyinsättning eller ändrad mediciner vid okomplicerad hypertoni, bör man idag enligt vår bedömning i första hand välja lågdos-tiazid och/eller ACE-hämmare. Vid hypertoni och samexisterande sjukdomar/symptom som t.ex. förmaksflimmer, kranskärlssjukdom, hjärtsvikt, takykardi och migrän kan det vara lämpligt att kombinera med betablockerare. Det är viktigt att sänka blodtrycket tillräckligt mycket, särskilt hos diabetiker/njursjuka och andra med hög kardiovaskulär risk. Då krävs ofta två läkemedel eller fler. I sådana fall kan man också använda kalciumantagonister eller betablockerare.

Tiazid och betablockerare – en dålig kombination?

Denna kombination har varit vanlig under många år eftersom tiazider och betablockerare i officiella riktlinjer från olika håll rekommenderats som förstahandspreparat. Under det senaste året har dock såväl NICE som den senaste SBU-rapporten uppmanat till försiktighet med denna kombination hos personer med ökad risk för typ2-diabetes eftersom såväl betablockerare som tiazider kan höja blodsockret. I ett flertal studier har emellertid många patienter i den ena behandlingsgruppen fått denna kombination och resultatet för den behandlingsgruppen har varit klart bättre än placebo och likvärdig med jämförd behandling vad gäller mortalitet/morbiditet.

En 14-årsuppföljning av SHEP-studien har nyligen publicerats. De patienter som fick klortalidon (tiazidliknande) utvecklade visserligen oftare diabetes än de som fick placebo. Men den kardiovaskulära dödligheten ökade inte bland dessa vilket den gjorde hos de placebobe-handlade som utvecklade diabetes(10). De som redan före studiens början hade diabetes var de som hade störst nytta av klortalidon. Detta kan tolkas som att typ2-diabetes, som uppträder som följd av påverkan av ett läkemedel inte har samma prognostiska innebörd som den spontant uppträdande. ►►

Mer biverkningar?

Ger selektiva betablockerare mer biverkningar och behandlingsavbrott än andra blodtryckssänkare? I välgjorda dubbelblinda studier som konstruerats just för att jämföra biverkningar bland olika klasser av blodtryckssänkare har detta inte kunnat verifieras. Tvärtom har livskvaliteten i de flesta studier klassats högre bland grupperna med aktiv blodtryckssänkande substans jämfört med dem som fått placebo.

I den dubbelblinda HANE-studien var andelen som avbröt medicineringen på grund av biverkningar för hydroklorotiazid 4%, för atenolol 5%, för enalapril 6% medan den för kalciumantagonisten nitrendipin var 13%.

Sammanfattning

Riktlinjer måste uppdateras när nya evidens tillkommer. De flesta studier har inte jämfört en substans mot en annan utan kombinationer av substanser. Detta leder självklart till tolkningsproblem. Detta är enligt vår bedömning de bästa rekommendationerna i dag vad gäller användandet av betablockerare vid okomplicerad hypertoni:

- Lågdostiazid och ACE-hämmare framstår i dag som bättre alternativ än betablockerare vid okomplicerad hypertoni.
- Det finns ingen specifik betablockerare som kan sägas vara klart bättre dokumenterad än atenolol. Vill man byta ut atenolol bör man i första hand byta till tiazid eller ACE-hämmare.
- Blodtrycksbehandling bör inte inledas med betablockerare om det inte finns särskilda skäl som t.ex. samtidigt kranskärslsjukdom. Betablockerare kan dock användas i kombination med andra medel när dessa haft otillräcklig effekt.

För SFAM.L genom
Peter Rosenberg, Gävle,
peter.rosenberg@lg.se
Anders Hernborg, Halmstad,
Jan Håkansson, Östersund,
 samtliga allmänläkare

Referenser

1. SBU. Måttligt förhöjt blodtryck. En systematisk litteraturoversikt. Volym 1. SBU-rapport 170. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2004.
2. Essential hypertension: managing adult patients in primary care. London: National Institute for Clinical Excellence; 2004.
3. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998;279(23):1903-7.
4. Messerli FH, Beevers DG, Franklin SS, Pickering TG. beta-Blockers in hypertension—the emperor has no clothes: an open letter to present and prospective drafters of new guidelines for the treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16(10):870-3.
5. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289(19):2534-44.
6. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362(9395):1527-35.
7. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004;364(9446):1684-9.
8. Rosengren A. Lancetartikel satte SBU-rapport i gungning. När SBU-författare ifrågasätter sina egna slutsatser: Vem kan man då lita på? *Läkartidningen* 2005;102:617-18.
9. Wilhelmsen L, Berglund G, Wedel H. Replik. *Läkartidningen* 1988;85:1406.
10. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005;95(1):29-35.



Foto: Karin Lindhagen

Bengt Wahlström

Handledarpris i Uppsala

ST-läkarna i allmänmedicin i Uppsala län delade ut sitt årliga handledarpris vid 2004 års avslutande seminarium 10 december, då även 12 nyblivna specialister firades. Priset gick denna gång till Bengt Wahlström, invärtesmedicinare på Akademiska sjukhuset, med motiveringen: "För sitt arbete med remisskaffe/öppenvårdsmöte som varit ett utmärkt forum för kontakten mellan primär- och specialistvården. Också för god handledning med konstruktiv kritik samt beröm i förekommande fall. Dessutom för sina onastående kunskaper, glada humör, lättsamma stil och villighet att lära ut." Priset består av ett bonsaiträd – en alm – samt ett diplom och äran.

Karin Lindhagen
 Uppsala

karin.lindhagen@sfam.a.se



Dansa mer!

Eva Bojner Horwitz vid institutionen för folkhälso- och vårdvetenskap vid Uppsala universitet har i en avhandling visat att dansterapi för kvinnor med fibromyalgi förbättrat välbefinnande, självuppfattning och minskat smärtupplevelse.