Uppmärksammad metaanalys av atenolol ger inte hela bilden

Ifrågasättandet av den selektiva betablockeraren atenolol som blodtryckssänkande medel måste bemötas. I metaanalysen av atenolol åberopas åtta undersökningar. Enligt artikelförfattaren kan dessa inte ligga till grund för slutsatsen att atenololbehandling av patienter med okomplicerad, lindrig till måttlig hypertoni saknar primärpreventiv effekt. Han välkomnar Läkemedelsverkets kommande granskning av metaanalysen.



KENT FORSÉN
medicinsk marknadskonsult, Mölndal
kent.forsen.mma@telia.com

För en tid sedan publicerades en s k metaanalys av studier med den selektiva betablockeraren atenolol [1]. Författarna till analysen menar att atenolol saknar statistiskt säkerställd effekt på såväl mortalitet som risken att utveckla hjärtinfarkt eller slaganfall och ifrågasätter om atenolol är lämpligt att använda som blodtryckssänkande medel.

Denna slutsats har tolkats så att atenolol inte är mer verksamt än placebo eller »sockerpiller«, som det olyckligtvis har framförts i massmedierna. Slutsatsen föder en hisnande tanke – den medicinska professionen i över 100 länder skulle således under mer än ett kvarts sekel ha använt ett verkningslöst läkemedel som ett förstahandsmedel för att behandla högt blodtryck! Så är naturligtvis inte fallet. Metaanalysen har inte statistisk styrka för att visa avsaknad av effekt av atenolol versus placebo på enskilda effektmått (n=6 825).

Granskning av analysen

En ofta citerad metaanalys av resultat från stora interventionsstudier vid hypertoni [2] omfattade t ex nästan 37 000 patienter och 190 000 patientårs uppföljning för att visa 14 procents riskreduktion när det gäller koronar hjärtsjukdom. Den svenska STOP 2-studien visade att antihypertensiv behandling som baseras på betablockerare (atenolol och metoprolol) samt diuretika gav likvärdig effekt både på blodtrycket och på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet, vid direkt jämförelse med behandling som baserades på ACE-hämmare eller kalciumantagonister [3].

Skulle ett av de använda medlen (atenolol) i studiens konventionellt behandlade grupp ha varit verkningslöst, skulle detta givetvis ha påverkat resultatet i studien. Detsamma kan sägas om andra interventionsstudier, som av utrymmesskäl inte tas upp här. För den som har arbetat med och följt den omfattande litteraturen om atenolol under mer än 25 år, är det naturligt att göra den aktuella metaanalysen till föremål för en noggrann granskning.

Vad är en metaanalys?

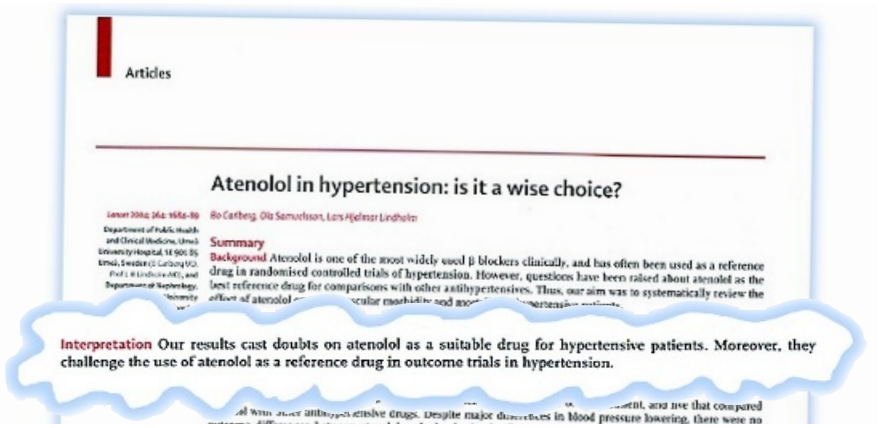
Metaanalyser är matematiska beräkningar som baseras på resultat från två eller flera utvalda undersökningar som gjorts med syftet att besvara samma hypotes på ett liknande sätt. Enligt vissa förespråkare för evidensbaserad medicin är metaanalysen upphöjd över de studier som ingår i analysen, medan andra starkt ifrågasätter denna inställning [4].

Det finns välgjorda metaanalyser som både har varit kunskapsberikande och bidragit till behandlingsrekommendationer. En metaanalys kan generera hypoteser som kan testas i en stor studie och ligga till grund för beräkning av storleken på den population som krävs för att en konklusiv undersökning skall kunna göras. Alltför ofta är det dock frestande att tro på de slutsatser av en metaanalys som överensstämmer med den egna uppfattningen, utan att denna tro grundas på en kritisk granskning, medan motsägande slutsatser inte lika välvilligt accepteras.

Utfallet i en metaanalys är helt beroende av det underlag den bygger på. Den aktuella analysen av studier med atenolol utgör härvidlag inget undantag. De fel och brister som finns i originalstudierna överförs till metaanalysen. Gjorda studier är inte sällan heterogena genom att ha olika design, vara gjorda på olika patientpopulationer med olika risktillhörighet och ha olika inklusions- och exklusionskriterier. Analysmetoder och referensvärden kan vara olika. Därtill kommer att studiers design, patienterna och sjukdomen kan förändras med tiden. Det finns exempel inom den kardiovaskulära medicinen där stor diskrepans har förelegat mellan slutsatsen i den tidigt utförda metaanalysen och resultaten i därefter gjorda stora kliniska undersökningar.

Atenolol väl beprövat och dokumenterat

Generellt är atenolol (»Tenormin«) väl beprövat och väl dokumenterat, även i jämförelse med andra typer av blodtryckssänkande medel, vilket även framgår av den aktuella metaanalysen [1]. I såväl europeiska riktlinjer [5] som den senaste SBU-rapporten »Måttligt förhöjt blodtryck« [6] framhålls att betablockerare sänker blodtrycket lika effektivt som andra typer av antihypertensiva medel. Betablockerare rekommenderas utan reservation som lämpliga för såväl inledning som underhåll av antihypertensiv behandling [5, 7], något som även framgår av ett nyligen sammanställt


Articles

Atenolol in hypertension: is it a wise choice?

Summary

Background Atenolol is one of the most widely used β blockers clinically, and has often been used as a reference drug in randomised controlled trials of hypertension. However, questions have been raised about atenolol as the best reference drug for comparisons with other antihypertensives. Thus, our aim was to systematically review the

Interpretation Our results cast doubts on atenolol as a suitable drug for hypertensive patients. Moreover, they challenge the use of atenolol as a reference drug in outcome trials in hypertension.

Artikeln i The Lancet den 6 november 2004.

konsensusutlåtande från landets läkemedelskommittéer, i vilkas rekommendationer atenolol ingår som ett av basläkemedlen [8].

Därtill kan läggas att välgjorda stora metaanalyser visar att antihypertensiva medels inverkan på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet kan tillskrivas den blodtryckssänkande effekten i sig, snarare än någon specifik effekt av de olika preparaten [9, 10]. Undantag från detta kan gälla vissa patientgrupper med andra komplicerande sjukdomstillstånd, t ex vänsterkammarhypertrofi, diabetes och njursjukdom.

Vidare är det välkänt att i likhet med den kliniska vardagen präglas de flesta behandlingsstudier på patienter med hypertoni i det stora flertalet fall av kombinationsbehandling med två eller flera läkemedel för att nå lägre blodtryck. Det är därför svårt att renodla den primärpreventiva effekten av enskilda läkemedel.

Varför är resultatet så nedslående?

Varför är då resultatet för atenolol så nedslående i den aktuella metaanalysen? Det beror naturligtvis på de studier som man har valt för analysen och hur denna har gjorts. I fyra undersökningar jämförs atenolol med placebo [11-14], varav endast två har gjorts på patienter med primär hypertoni [11, 12] medan två är sekundärpreventiva och har gjorts på patienter med slaganfall eller transitoriska ischemiska attacker (TIA) [13,14]. Författarna av metaanalysen framhåller att de flesta patienter i de senare studierna var hypertensiva. Emellertid hade endast 30 procent av patienterna i den ena studien hypertoni [13], medan det inte framgår av publikationen hur många patienter som hade hypertoni i den andra studien [14]. Detta minskar metaanalysens patientpopulation ytterligare.

MRC-studien

MRC-studien på äldre patienter (65–74 år) med hypertoni [12] utgör totalt 55 procent av populationen i denna del av analysen. Syftet med MRC var primärt att värdera effekten av enkelblind behandling, bestående av atenolol eller hydroklortiazid plus amilorid, på total mortalitet samt kardiovaskulär morbiditet och mortalitet, i jämförelse med placebo. Sekundärt jämfördes även utfallet i de båda aktiva behandlingsgrupperna med varandra.

Resultatet var att aktiv behandling reducerade risken för slaganfall, koronarsjukdom och alla kardiovaskulära händelser, medan total mortalitet inte påverkades. Övriga jämförelser är subgruppsanalyser. MRC var behäftad med metodologiska brister som förstärker tolkningsproblemen när subgrupper analyseras. En rättvisande jämförelse av den blodtryckssänkande effekten under studiens två första år tillåts inte, på grund av komplex och obalanserad dosregim. Både atenolol och diuretika gavs till ett antal patienter i alla grupperna, även de patienter som randomiserats till placebo.



FOTO: SCIENCE PHOTO LIBRARY/IBL BILDBYRÅ

Hypertonibehandlingen har omvärderats sedan den här bilden gjordes. Trots medicinska framsteg under renässansen höll många läkare fast vid teori och praxis från medeltiden. Högt blodtryck antogs bero på alltför stor mängd blod. I behandlingen ingick att tappa patienten på blod genom ett snitt (koppning) eller användande av blodiglar. Illustration från 1804 av James Gillray (1757–1815).

Behandlingens numeriska effekt på blodtrycket redovisas inte i publikationen. Tjugofem procent av patienterna förlorades under uppföljningen. Patienter med ischemisk hjärtsjukdom exkluderades, trots att dessa vanligen har stor nytta av terapi med betablockerare. Av de patienter som randomiserats till behandling med atenolol fick 28 procent avbryta på grund av »låg pulsfrekvens«. Vad som avsågs med låg pulsfrekvens framgår inte. Minskad hjärtfrekvens är ett uttryck för betablockad, och sannolikt hade dessa patienter haft klinisk nytta av behandlingen.

Totalt var andelen patienter som slutade att ta den medicinering de randomiserats till i betablockad-, diuretika- och placebogrupperna 63, 48 respektive 53 procent, således över hälften av hela studiepopulationen. Mot denna bakgrund är MRC-studien inte en konklusiv undersökning och kan knappast åberopas för slutsatser om de använda preparatens primärpreventiva värde.

Andra antihypertensiva medel

I fem undersökningar [12, 15-18] jämförs atenolol med andra antihypertensiva medel. Även här finns den ovan refererade MRC-studien med. LIFE-studien [15] omfattar totalt 9 193 patienter och utgör därmed över hälften av patienterna i denna del av metaanalysen. Syftet med LIFE var att jämföra effekten av angiotensin AII-antagonisten losartan och atenolol på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet i en subgrupp av hypertonipopulationen, bestående av patienter med samtidiga EKG-tecken på vänsterkammarhypertofi. Cirka 90 procent av patienterna behandlades även med ett diuretikum, och 25 procent hade tre eller flera läkemedel, vilket begränsar möjligheterna att säkert bedöma behandlingseffekten av de enskilda läkemedlen.

Losartanbaserad terapi reducerade primärt risken för slaganfall mer än atenololbaserad behandling, men ingen signifikant skillnad mellan grupperna erhölls när det gäller hjärtinfarkt, kardiovaskulär eller total mortalitet. Den gynnsamma effekten av losartan var mest uttalad bland 13 procent av studiens patienter som hade känd diabetes typ 2.

LIFE har gjorts på en högriskgrupp av hypertonipopulationen, och resultatet kan inte utan reservation extrapoleras till att gälla alla patienter med okomplicerad lindrig till måttlig primär hypertoni. Författarna har redovisat LIFE separat. Studien ger inte svaret på frågan om huruvida atenolol och losartan var för sig har kardioprotektiva effekter eller om blockad av angiotensin II kan minska risken för slaganfall via mekanismer utöver blodtryckssänkning. LIFE kan inte tas som belägg för att atenolol saknar primärpreventiv effekt.

Atenolol eller kaptopril

Författarna har också tagit med UKPDS [16], den del där syftet var att undersöka om behandling med atenolol eller kaptopril kan minska risken att utveckla mikro- eller makrovaskulära komplikationer hos patienter med diabetes typ 2 och hypertoni. Vidare värderades för- och nackdelar med de använda preparaten. Efter nio års uppföljning krävdes två eller flera blodtryckssänkande medel hos över 60 procent av patienterna, varför effekten av de enskilda läkemedlen är svår att värdera även i denna studie.

UKPDS visade inga skillnader mellan atenolol- och kaptoprilbaserad terapi med avseende på antalet letala eller icke-letala diabeteskompikationer. Inte heller detta resultat kan extrapoleras till att gälla för alla patienter med okomplicerad lindrig till måttlig primär hypertoni, och utfallet i studien talar på intet sätt för att atenolol skulle vara verkningslöst.

ELSA-studien

ELSA [17] omfattar 2 334 patienter med hypertoni, varav 1 519 fullföljde fyra års

behandling med kalciumantagonisten lacidipin eller atenolol. Syftet var att studera behandlingens inverkan på ett »mjukt effektmått« (intima–mediatjocklek (IMT) i karotisartär). Cirka 1/3 av patienterna behandlades även med hydroklortiazid.

Den blodtryckssänkande effekten var likvärdig i grupperna vid konventionell mätning, men mer uttalad i atenololgruppen vid 24 timmars ambulatorisk mätning. Progress av IMT var mindre vanligt, medan regress av IMT var mer vanligt, bland de patienter som behandlades med lacidipin, jämfört med atenolol. Ingen signifikant skillnad i kardiovaskulär morbiditet och mortalitet eller total mortalitet erhölls mellan grupperna. Även om den lacidipinbehandlade gruppen uppvisade en gynnsammare bild med avseende på IMT i karotisartär ger ELSA inget stöd för att atenolol skulle sakna primärpreventiv effekt.

HAPPHY

I HAPPHY [18] var syftet att jämföra effekten av betablockerare och tiaziddiuretika på total mortalitet samt kardiovaskulär morbiditet och mortalitet bland medelålders (40–64 år) män med lindrig till måttlig hypertoni. Ungefär lika många patienter behandlades med atenolol och metoprolol. Studien är öppen utan någon placebobehandlad kontrollgrupp, och uppföljningen var i medeltal 3,75 år. Resultatet visade att de båda preparattyperna gav en likvärdig effekt på blodtrycket, och någon skillnad i total dödlighet eller kardiovaskulär morbiditet och mortalitet erhölls inte.

Slutsats

Slutsatsen är att de åtta undersökningar som åberopas i den aktuella metaanalysen inte kan ligga till grund för slutsatsen att behandling av patienter med okomplicerad lindrig till måttlig primär hypertoni med atenolol saknar primärpreventiv effekt.

Uppföljande studie av MAPHY

En av de punkter som metaanalysens författare tar upp till diskussion är av stor principiell betydelse och förtjänar att särskilt bemötas. Avsikten med HAPPHY var inte att jämföra effekten av de båda betablockerarna atenolol och metoprolol, och någon sådan jämförelse har inte gjorts utifrån denna studie [18, 19]. Efter det att resultatet i HAPPHY hade analyserats ansågs det inte föreligga någon skillnad mellan betablockerare och diuretika med avseende på dessa medels primärpreventiva effekt på patienter med hypertoni [19].

Mot denna bakgrund väckte MAPHY [20], som är en fortsatt uppföljning av halva patientpopulationen i HAPPHY, stor uppmärksamhet. Denna studie omfattar 3 234 av de patienter som ingått i HAPPHY och där randomiserats till behandling med metoprolol eller diuretika. Dessa patienter följdes under ytterligare 14 månader, jämfört med HAPPHY. I likhet med andra primärpreventiva studier redovisades resultatet i HAPPHY enligt »intention-to-treat«. När MAPHY avbröts och analyserades enligt samma metod förelåg inte heller i denna studie någon signifikant skillnad mellan metoprolol och diuretika med avseende på total eller kardiovaskulär dödliget.

Likvärdig primärpreventiv effekt

De båda studierna HAPPHY och MAPHY visar således att betablockerare och diuretika har likvärdig primärpreventiv effekt när resultatet i studierna redovisas på samma sätt och värderas med samma statistiska metod. Uppföljningstiden i MAPHY varierade mellan 2,3 och 10,8 (medeltal 5) år. När resultatet i MAPHY redovisades efter median uppföljningstid 4,2 år och en annan statistisk metod (Gehan–Wilcoxon-test) tillämpades vid resultatanalysen lyckades man visa signifikanta skillnader med avseende på total och kardiovaskulär mortalitet i behandlingsgrupperna till metoprolols fördel.

Jämförande undersökning saknas

Detta tillvägagångssätt vid redovisningen av resultatet i MAPHY har kritiserats såväl vid internationella kongresser som i den medicinska litteraturen [21-23]. Det har med bestämdhet slagits fast att en jämförelse mellan utfallet för metoprolol efter median uppföljning i MAPHY och atenolol efter konventionell analys enligt »intention-to-treat« i HAPPHY är vetenskapligt ogiltig [24]. Detta till trots jämför författarna till metaanalysen resultaten i HAPPHY och MAPHY och hävdar att metoprolol, till skillnad från atenolol, har en primärpreventiv effekt på patienter med hypertoni, jämfört med diuretika [1].

Det existerar ingen jämförande undersökning där metoprolol visats förebygga total mortalitet, plötslig hjärtdöd eller andra kardiovaskulära komplikationer i större utsträckning än atenolol bland patienter med hypertoni eller ischemisk hjärtsjukdom.

Spekulationer om en skillnad mellan preparaten i detta avseende saknar grund i tillgänglig klinisk dokumentation. Den noggranna granskning av metaanalysen som kommer att göras av Läkemedelsverket välkomnas av många.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Lancet. 2004; 364:1684-9.
2. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, 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. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet. 1999;354:1751-6.
5. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension. 2003;21:1011-53.
10. Blood Pressure Lowering Treatment Trialist's 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.
18. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, Fitzsimons T, Holzgreve H, Hosie J, et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY Trial. J Hypertension. 1987;5:561-72.
19. Weiner L, Nilsson O, Wilhelmsen L, Berglund G, Wedel H. HAPPHY och MAPHY. Två likartade hypertonistudier med anmärkningsvärt olika resultat. Läkartidningen. 1988;85:1405-6.
21. Kaplan NM. Critical comments on recent literature. SCRAAPHY about MAPHY from HAPPHY. Am J Hypertension. 1988;1:428-30.
23. Holme I. MAPHY and the two arms of HAPPHY. JAMA. 1989;262:3272.
24. Wilhelmsen L. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. JAMA. 1988;260: 1713.



I Läkartidningens elektroniska arkiv
http://ltarkiv.lakartidningen.se
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista