

# Atenolol

C07AB03, november 2017

## Indicatie

Angina pectoris, atriumfibrilleren, hypertensie

## Standpunt Ephor

In het rapport over de bètablokkers van november 2012 wordt **atenolol** door Ephor als behandeling van atriumfibrilleren of angina pectoris geadviseerd vergelijkbaar met het referentiemiddel metoprolol.(1) Voor de indicatie hypertensie wordt **atenolol** door Ephor niet geadviseerd wegens ontbreken van effect op harde eindpunten.

Atenolol is geregistreerd voor de indicaties angina pectoris, atriumfibrilleren en hypertensie. Atenolol is niet geregistreerd voor hartfalen.

Atenolol is sinds 1975 internationaal in de handel.

Atenolol is een selectieve hydrofiele bètablokker en heeft in vergelijking met niet-selectieve bètablokkers een gunstiger bijwerkingenprofiel en minder contra-indicaties. Bij hoge doseringen kan deze selectiviteit verloren gaan.

**Ervaring:** het aantal in RCTs bestudeerde ouderen is niet bekend.

### Effectiviteit:

**Angina pectoris:** er zijn geen studies gepubliceerd waarin de effectiviteit van verschillende bètablokkers onderling is vergeleken. Er kan daarom geen belangrijk verschil in effectiviteit tussen atenolol en andere bètablokkers onderling worden aangetoond.

Indien bij de behandeling van angina pectoris bij (kwetsbare) ouderen wordt gekozen voor een bètablokker gaat de voorkeur uit naar selectieve bètablokkers zoals atenolol.

**Atriumfibrilleren:** Indien bij de behandeling van persisterend en permanent atriumfibrilleren bij ouderen wordt gekozen voor een bètablokker gaat de voorkeur uit naar de selectieve bètablokkers atenolol en metoprolol.

**Hypertensie:** Bloeddrukverlaging met atenolol resulteerde in vergelijking met placebo of geen behandeling, niet in een statistisch significant gunstig effect op mortaliteit door alle oorzaken, cardiovasculaire mortaliteit, myocard infarct of beroertes. Atenolol wordt door Ephor niet aanbevolen bij de behandeling van hypertensie bij ouderen.

**Bijwerkingen:** atenolol kan de motoriek, valrisico, voedselinname en cognitie van een kwetsbare oudere negatief beïnvloeden.

**Interactiepotentieel:** middel groot met 5-10 geneesmiddelen(groepen).

**Farmacokinetiek:** atenolol wordt voor 50% onveranderd renaal geklaard. De eliminatiehalfwaardetijd is 6-9 uur en langer bij ouderen en kan bij een creatinineklaring van 15-36 ml/min oplopen tot 17-27 uur.

**Dosis:** bij ouderen is geen dosisaanpassing vereist tenzij de nierfunctie bij hen is verminderd. Bij een creatinineklaring van 10-30ml/min wordt de halve dosis (25–50 mg/dag) aanbevolen.

**Gebruiksgemak:** de dosering is 1x daags, tabletten mogen worden fijngemalen.

## **Ervaring**

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

Hoeveel patiënten >65 zijn er geïncludeerd: niet bekend.

Hoeveel patiënten >75 zijn er geïncludeerd: niet bekend.

Hoeveel patiënten >85 zijn er geïncludeerd: niet bekend.

### **Praktijkervaring**

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-databank 2016)

65-74 jaar: 13634 mannen en 19114 vrouwen.

≥75 jaar: 10864 mannen en 22544 vrouwen

## **Effectiviteit**

### **Angina pectoris**

Er zijn geen studies gepubliceerd waarin de effectiviteit van verschillende bètablokkers onderling is vergeleken. Er kan daarom geen belangrijk verschil in effectiviteit tussen atenolol en andere bètablokkers onderling worden aangetoond.

### **Atriumfibrilleren**

In een studie werden 135 patiënten (gemiddelde leeftijd 73 jaar) met bradytachycardie syndroom geïncludeerd (2). Bij alle patiënten werd een tweekamer pacemaker geïmplantieerd en werd één maand na implantatie gerandomiseerd tussen een behandeling met de bètablokkers atenolol of metoprolol of sotalol. De gemiddelde dagdoseringen waren respectievelijk  $62 \pm 26$  mg,  $104 \pm 47$  mg en  $167 \pm 66$  mg. Na 12 maanden was het percentage patiënten vrij van atriale tachyarritmie in beide groepen 29%. In de 12 maanden na implantatie kwamen de uitkomstmaten cardioversie (CV) en cardiovasculaire ziekenhuisopnames (CH) significant minder vaak voor dan in de 12 maanden vóórdat patiënten met atenolol (CV 58,5% vs 17,1%), metoprolol (CH 82,9% vs. 26,8%) of sotalol (CH 91,7% vs. 33,3%) werden behandeld. De auteurs concludeerden dat geen verschillen werden gevonden tussen atenolol, metoprolol en sotalol voor de preventie van cardiovasculaire ziekenhuisopnames of cardioversie.

### **Hypertensie**

Atenolol 50 mg is effectief in het verlagen van de diastolische en systolische bloeddruk bij hypertensieve ouderen (gemiddelde leeftijd 75,7 jaar) (3). De bloeddrukdaling is vergelijkbaar effectief met metoprolol 100 mg CR en pindolol 5 mg.

In een meta-analyse van vier studies (n = 6825, gemiddelde leeftijd 70 jaar) werd atenolol vergeleken met placebo of geen behandeling (4). De bloeddrukdaling resulteerde echter niet in een gunstig effect op mortaliteit door alle oorzaken (RR 1,01; 95% BI 0,89-1,15), cardiovasculaire mortaliteit (RR 0,99; 95% BI 0,83-1,18) of myocard infarct (RR 0,99; 95% BI 0,83-1,19) in vergelijking met placebo of geen behandeling. Het risico op beroertes was in de atenololgroep lager in vergelijking met placebo of geen behandeling. Dit verschil was echter niet significant (RR 0,85; 95% BI 0,72-1,01).

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

Niet bekend.

**Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

Niet berekend.

**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.**

In een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie van Gengo werd de invloed van atenolol en metoprolol op de mentale conditie van 27 hypertensieve patiënten (leeftijd 55-90 jaar, gemiddelde leeftijd 63 jaar) onderzocht (5). De mentale prestaties werden gemeten aan de hand van "Trails-A maze testing". De Trails-A score verbeterde wanneer patiënten van placebo werden omgezet naar metoprolol, maar niet wanneer patiënten van placebo werden omgezet naar atenolol. Subjectief werd geen verschil in sufheid tussen atenolol, metoprolol en placebo geobserveerd. De auteurs concludeerden dat atenolol (100 mg per dag) en metoprolol (150 mg per dag) bij patiënten ouder dan 55 jaar geen significante sufheid produceren en de mentale conditie niet verminderen.

In een andere studie werden 4396 patiënten (leeftijd 65-74 jaar) geïncludeerd en gerandomiseerd tussen een behandeling met atenolol 50 mg per dag (25%), placebo (50%) of hydrochloorthiazide 25 mg + amiloride 2,5 mg per dag (25%).(6) De cognitieve functie werd na 1, 5, 9, 21 en 54 maanden gemeten aan de hand van de "paired associate learning test" (PALT) en "trail making test part A" (TMT). Volgens de auteurs is het onwaarschijnlijk dat bètablokkers de cognitieve functie van ouderen met hypertensie negatief ofwel positief beïnvloeden.

Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn bradycardie, misselijkheid, braken, diarree, obstipatie, koude of cyanotische extremiteiten en vermoeidheid voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste.

Van de soms (< 1%) voorkomende bijwerkingen is slaapstoornissen en van de zelden (< 0,1%) voorkomende bijwerkingen zijn stemmingsveranderingen, nachtmerries, verwarring, psychosen, hallucinaties, depressie, angst, duizeligheid, visusstoornissen, AV-block, hartfalen, orthostatische hypotensie, droge mond en hepatische toxiciteit voor de kwetsbare oude patiënt van belang.

De Number Needed to Harm is niet bekend.

**Zijn er leeftijdgerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Niet bekend.

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

Nee, er zijn geen studies gepland.

### **Anticholinerge effecten**

Atenolol kan vaak (1-10%) vermoeidheid, obstipatie en soms (< 1%) verwarring, hallucinaties en visusstoornissen veroorzaken.

### **Delier**

Ja, soms (<1%).

### **Duizeligheid**

Ja, zelden (<0,1%).

### **Valneiging en/of motorische functie**

Atenolol kan vaak (1-10%) vermoeidheid en zelden (<0,1%) visusstoornissen en orthostatische hypotensie veroorzaken. Deze bijwerkingen kunnen de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

### **Sedatieve effecten**

Atenolol kan vaak (1-10%) vermoeidheid veroorzaken.

### **Orthostatische effecten**

Atenolol kan orthostatische hypotensie veroorzaken (zelden, <0,1%).

### **Invloed op voedselinname**

Atenolol kan vaak (1-10%) misselijkheid, braken, diarree, obstipatie en zelden (<0,1%) droge mond veroorzaken. Deze bijwerkingen kunnen de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

### **Hemostase**

Atenolol kan soms (<1%) trombocytopenie veroorzaken

### **Cardiovasculaire bijwerkingen**

Atenolol kan vaak (1-10%) bradycardie en zelden (<0,1%) AV-block, hartfalen en orthostatische hypotensie veroorzaken.

### **Cognitie**

Er zijn geen aanwijzingen dat atenolol de cognitie beïnvloed. Atenolol kan zelden (<0,1%) verwarring, psychosen en hallucinaties veroorzaken. Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de cognitie van de kwetsbare oude patiënt.

### **Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid**

Atenolol is niet inferieur aan het referentiemiddel metoprolol.

Atenolol kan de motoriek, valrisico, voedselinname en cognitie van een kwetsbare oudere negatief beïnvloeden.

### **Interactiepotentieel**

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

Ja, atenolol heeft een middel groot aantal klinisch relevante interacties met:

- NSAID's
- Verapamil/diltiazem
- Insuline

- Epinefrine
- Orale bloedglucose verlagende middelen
- Alfablokkers + bètablokkers /calciumantagonisten

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

Ja, met astma/COPD, hartfalen, myasthenie, psoriasis, Raynaud, Sjögren, sportbeoefening en Wolff-Parkinson-White-syndroom

**Farmacokinetiek**

Atenolol wordt voor 50% onveranderd renaal geklaard. De eliminatiehalfwaardetijd is 6-9 uur en langer bij ouderen en kan bij een creatinineklaring van 15-36 ml/min oplopen tot 17-27 uur.

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

Ja.

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

Ja. Bij ouderen is de AUC significant verhoogd.(7)

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

Nee.

**Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?**

Nee. De biologische beschikbaarheid is 50-60%, ca. 20% lager bij inname met voedsel.

**Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?**

Nee.

**Dosis**

Oraal, 1 maal daags 50-100 mg

**Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?**

Nee.

**Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:**

Creatinineklaring: 15-35 ml/min/1,73m<sup>2</sup>: 25-50 mg/dag of 50-100 mg om de dag; creatinineklaring < 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>: 25-50 mg om de dag; bij hemodialyse na iedere dialyse 50 mg onder klinisch toezicht (i.v.m. plotselinge afname bloeddruk).

**Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:**

Nee.

**Gebruiksgemak**

**Doseringsfrequentie en toediening**

Dosis eenmaal daags. Fijnmalen toegestaan.

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

Nee.

## **Patiënten informatie in de bijsluiter**

### **Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter**

Als u bejaard bent, kan uw arts beslissen om u een lagere dosis te geven, met name als u problemen heeft met uw nieren.(8)

## **Stoppen van de medicatie**

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

Atenolol kan het beste uitsluitend worden gestaakt om rebound hypertensie, tachycardie, aritmie en angina pectoris te voorkomen.(9)

## **Referenties**

1. <http://www.ephor.nl/media/1068/b%C3%A8tablokkers-geneesmiddelenrapport-2012.pdf>
2. Capucci A, Botto G, Molon G, et al. The Drug And Pace Health clInical Evaluation (DAPHNE) study: A randomized trial comparing sotalol versus  $\beta$ -blockers to treat symptomatic atrial fibrillation in patients with brady-tachycardia syndrome implanted with antitachycardiapacemaker. *Am Heart J* 2008; 156: 373e1-373e8.
3. Ekblom T, Dahlöf B, Hansson L, et al. Antihypertensive efficacy and side effects of three betablockers and a diuretic in elderly hypertensives: a report from the STOP-Hypertension study. *J Hypertens* 1992; 10: 1525-1530.
4. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364: 1684-1689.
5. Gengo FM, Fagan SC, Padova A, et al. The Effect of  $\beta$ -Blockers on Mental Performance on Older Hypertensive Patients. *Arch Intern Med* 1988; 148: 779-784.
6. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, et al. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's treatment trial of hypertension in older adults. *BMJ* 1996; 312: 801-805.
7. Rigby JW, Scott AK, Hawksworth GM, et al. A Comparison of the pharmacokinetics of atenolol, metoprolol, oxprenolol and propranolol in elderly hypertensive and young healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20: 327-331.
8. Samenvatting van de productkenmerken SmPC en patiëntenbijsluiter atenolol: [https://db.cbg-meb.nl/ords/f?p=111:3:0:ATC:NO::P0\\_DOMAIN,P0\\_LANG,P3\\_RVG1:H,NL,25367](https://db.cbg-meb.nl/ords/f?p=111:3:0:ATC:NO::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,25367)
9. Bain KT, Holmes HM, Beers MH, et al. Discontinuing medicines: a novel approach for revising the prescribing stage of the medicine- use process. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(10):1946-52.