

Indicatie

Chronische stabiele angina pectoris, atriumfibrilleren en hypertensie.(1,2)

Atenolol is ook geregistreerd voor paroxismale supraventriculaire tachycardie, ventriculaire aritmieën en secundaire preventie na een acuut myocardinfarct: vroege interventie binnen 12 uur. Deze laatste 3 indicaties worden hier niet besproken.

Atenolol is niet geregistreerd voor hartfalen.

Standpunt Ephor

Atenolol wordt door Ephor als mogelijke behandeling van angina pectoris of atriumfibrilleren geadviseerd vergelijkbaar met metoprolol.(3)

Voor hypertensie wordt **atenolol** door Ephor niet geadviseerd wegens ontbreken van effect op harde eindpunten.

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.

Stopinformatie: atenolol kan het beste uitsluitend worden gestaakt om rebound hypertensie, tachycardie, aritmie en angina pectoris te voorkomen.(4)

Ervaring: het aantal in RCTs bestudeerde ouderen met >4000 zeer groot.(5-9)

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.(3)

Atriumfibrilleren: in een gerandomiseerde studie bij patiënten (gemiddelde leeftijd 73 jaar) met het brady-tachycardie syndroom werden geen verschillen gevonden tussen atenolol, metoprolol en sotalol voor de preventie van cardiovasculaire ziekenhuisopnames of cardioversie.(5) Indien bij de behandeling van persistent en permanent atriumfibrilleren bij ouderen wordt gekozen voor een bètablokker gaat de voorkeur uit naar de selectieve bètablokkers atenolol en metoprolol.

Hypertensie: atenolol 50 mg is vergelijkbaar effectief met metoprolol 100 mg CR en pindolol 5 mg in het verlagen van de diastolische en systolische bloeddruk bij

hypertensieve ouderen (gemiddelde leeftijd 75,7 jaar).(6)
Bloeddrukverlaging met atenolol resulteerde in vergelijking met placebo of geen behandeling, niet in een statisch significant gunstig effect op mortaliteit door alle oorzaken, cardiovasculaire mortaliteit, myocard infarct of beroertes.(7)

Bijwerkingen: atenolol kan de motoriek, valrisico, voedselinname negatief beïnvloeden. Er zijn geen negatieve effecten op de cognitie gevonden.(8,9)

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.(1,10)

Uitgebreide tekst

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. Normale dosis 1x daags 50-100 mg.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Nee.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Creatinineklaring: 15–35 ml/min/1,73m²: 25–50 mg/dag of 50–100 mg om de dag;
creatinineklaring < 15 ml/min/1,73m²: 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 1x daags. Fijnmalen toegestaan.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

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.(4)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten >65 zijn er geïnccludeerd: >4000

Hoeveel patiënten >75 zijn er geïnccludeerd: niet bekend.

Hoeveel patiënten >85 zijn er geïnccludeerd: niet bekend.

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland?(bron: GIP-databank 2017)

65-74 jaar: 12.374 mannen en 17.616 vrouwen.

≥75 jaar: 10.229 mannen en 20.837 vrouwen.

Atenolol is sinds 1975 internationaal in de handel.

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. De voorkeur uit naar selectieve bètablokkers zoals atenolol.

Atriumfibrilleren

In een studie werden 135 patiënten (gemiddelde leeftijd 73 jaar) met bradytachycardie syndroom geïnccludeerd. Bij alle patiënten werd een tweekamer pacemaker geïmplanteerd en werd één maand na implantatie gerandomiseerd tussen een behandeling met de bètablokkers atenolol of metoprolol of sotalol. De gemiddelde dagdoseringen waren respectievelijk 62 ± 26 mg, 104 ± 47 mg en 167 ± 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 vóóordat 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.(5)

Hypertensie

Atenolol 50 mg is effectief in het verlagen van de diastolische en systolische bloeddruk bij hypertensieve ouderen (gemiddelde leeftijd 75,7 jaar). De bloeddrukdaling is vergelijkbaar effectief met metoprolol 100 mg CR en pindolol 5 mg.(6)

In een meta-analyse van vier studies (n=6825, gemiddelde leeftijd 70 jaar) werd atenolol vergeleken met placebo of geen behandeling. 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 myocardinfarct (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).(7)

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, placebogecontroleerde studie werd de invloed van atenolol en metoprolol op de mentale conditie van 27 hypertensieve patiënten (leeftijd 55-90 jaar, gemiddelde leeftijd 63 jaar) onderzocht. 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.(8)

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.(9)

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.

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

Delier: soms (<1%).

Duizeligheid: zelden (<0,1%).

Valneiging en/of motorische functie: vaak (1-10%) vermoeidheid en zelden (<0,1%) visusstoornissen en orthostatische hypotensie. Deze bijwerkingen kunnen de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

Sedatieve effecten: vaak (1-10%) vermoeidheid.

Orthostatische effecten: zelden (<0,1%).

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

Hemostase: soms (<1%) trombocytopenie.

Cardiovasculaire bijwerkingen: vaak (1-10%) bradycardie en zelden (<0,1%) AV-block, hartfalen en orthostatische hypotensie.

Cognitie: er zijn geen aanwijzingen dat atenolol de cognitie beïnvloedt.(8,9) 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.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?

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 is een selectieve hydrofiele bètablokker. Bij hoge doseringen kan deze selectiviteit verloren gaan.

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.(10)

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

Ja. Bij ouderen is de AUC significant verhoogd.(10)

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.

Patiënten informatie in de bijsluiters

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiters

Als u bejaard bent, kan uw arts beslissen om u een lagere dosis te geven, met name als u problemen heeft met uw nieren.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken SmPC en patiëntenbijsluiters [atenolol](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [atenolol](#).
3. Ephor rapport [bètablokkers](#).
4. 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.
5. Capucci A, Botto G, Molon G, et al. The Drug And Pace Health clinical Evaluation (DAPHNE) study: A randomized trial comparing sotalol versus β -blockers to treat symptomatic atrial fibrillation in patients with brady-tachycardia syndrome implanted with antitachycardiapacemaker. *Am Heart J* 2008; 156: 373e1-373e8.
6. Ekbom 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.
7. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364: 1684-1689.
8. Gengo FM, Fagan SC, Padova A, et al. The Effect of β -Blockers on Mental Performance on Older Hypertensive Patients. *Arch Intern Med* 1988; 148: 779-784.
9. Prince MJ, Bird AS, Blizzard 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.
10. 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.