

Sparsom evidens for effekt og sikkerhed af propranolol ved eksamensangst

Siri Vinther, Søren Bøgevig, Tonny Studsgaard Petersen, Kim Peder Dalhoff & Kasper Meidahl Petersen

STATUSARTIKEL

Klinisk Farmakologisk
Afdeling, Bispebjerg og
Frederiksberg
Hospitaler

Ugeskr Læger
2018;180:V06180417

Propranolol er et adrenergt, nonselektivt betareceptor-blokerende lægemiddel (betablokker), som antagoniserer katekolaminer. Propranolol blokerer således adrenalin og noradrenalin ved både beta-1-receptorer, som fortrinsvis findes i hjertet, og beta-2-receptorer, som udtrykkes i glat muskulatur i bl.a. bronkier og arteriole. I hjertet medfører blokeringen af betareceptorer en hæmning af puls og kontraktilitet. Denne virkningsmekanisme er baggrunden for, at propranolol anvendes i behandlingen af bl.a. hypertension, takyarytmier og tyrotoksikose [1, 2].

Propranolol anvendes desuden af nogle yngre mennesker, som oplever nervøsitet eller præstationsangst (PA) forud for eller under f.eks. en eksamen eller offentlig præsentation (i den engelsksprogede litteratur ofte refereret til som *performance anxiety* eller *performance stress*). Tilstanden er diagnostisk klassificeret som en socialfobi [3-5]. Netop som symptomdæmpende behandling ved PA er den videnskabelige evidens for både effekt og sikkerhed ved propranolol dog sparsom.

Formålet med denne artikel er at redegøre for forbruget af propranolol ved PA samt gennemgå evidensen for effekt og sikkerhed for denne ikkegodkendte indikation. Formålet er desuden at vurdere forgiftningsrisikoen og diskutere, hvorvidt anvendelsen af propranolol ved PA er udtryk for rationel farmakoterapi.

RATIONALE FOR PROPRANOLOLBEHANDLING VED EKSAMENSRELATERET PRÆSTATIONSANGST

Propranolols formodede virkning ved PA er primært relateret til midlets perifere betablokerende egenskaber.

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Betablokkeren propranolol anvendes hos nogle unge mennesker ved eksamensrelateret præstationsangst.
- ▶ Evidensen for effekt såvel som sikkerhed er imidlertid sparsom, og lægemidlet har, specielt i de nuværende tilgængelige pakningsstørrelser, et stort forgiftningspotentiale.
- ▶ Håndtering af eksamensrelateret præstationsangst bør som udgangspunkt baseres på ikkefarmakologiske principper, og risikoen for, at der foreligger underliggende psykisk sygdom, bør altid have in mente.

Således antages propranolol at dæmpe de fysiske *fight or flight*-symptomer, f.eks. hjertebanken og svedtendens, der hyppigt ses ved PA, og som menes at forstærke den psykiske angstkomponent i et positivt feedbackloop. Propranolol virker ikke sederende, men passerer dog let blod-hjerne-barrieren, og det kan ikke udelukkes, at midlet kan have en central angstdæmpende effekt [6-10].

FORBRUG AF PROPRANOLOL VED EKSAMENSRELATERET PRÆSTATIONSANGST

I både nationale og internationale undersøgelser har man forsøgt at estimere forbruget af betablokkere, herunder propranolol, som middel anvendt ved eksamensrelateret PA [5, 11-13]. I et dansk registerstudie fandt man, at der i perioden 1996-2012 var 12.147 (svarende til 0,14% af alle) raske studerende, heraf 80% kvinder, i alderen 14-30 år (medianalder 19 år), som i eksamensperioden (maj-juni) indløste en førstegangsrecept på en betablokker. I 82,5% af tilfældene var der ordineret propranolol, hyppigst i doseringen 10 mg (55%) eller 40 mg (27%). Knap 60% fik recept på en pakningsstørrelse med over 100 stk. tabletter; ca. en ud af fem indløste mere end én recept [5].

En spørgeskemaundersøgelse foretaget blandt saudiarabiske medicin- og odontologistuderende viste, at brug af propranolol var relativt hyppig blandt studerende, som ønskede at dæmpe angstsymptomer i forbindelse med eksamens(lignende) situationer: 30% (100/334) af de adspurgte havde i løbet af deres studietid anvendt propranolol, ofte 20 mg, men hyppigt »selvtiltreret« til ønsket effekt. I ni ud af ti tilfælde skete brugen i forbindelse med en mundtlig eksamen eller præsentation [13].

EVIDENS FOR KLINISK EFFEKT AF PROPRANOLOL VED EKSAMENSRELATERET PRÆSTATIONSANGST

Ovenstående illustrerer, at anvendelsen af propranolol som symptomdæmpende behandling ved PA er relativt udbredt og velaccepteret, både nationalt og internationalt. Den videnskabelige evidens for effekt såvel som sikkerhed for denne ikkegodkendte indikation er imidlertid særdeles sparsom. Som det fremgår af **Tablet 1** findes der meget få kontrollerede, blinde, kliniske studier, hvor man har undersøgt effekt og/eller sikker-

TABEL 1

Oversigt over kontrollerede studier omhandlende effekt og/eller sikkerhed af propranolol ved eksamensrelateret præstationsangst^a.

Reference	Studietype	Patientpopulation	Intervention	Effekt mål og fund
<i>Brantigan et al</i> , 1979 [14]	Placebokontrolleret, dobbeltblindet overkrydsningsforsøg	8 musikstuderende, universitetsniveau	Propranolol 40 mg eller placebo administreret 1,5 t. før optræden 2 på hinanden flg. dage	Propranolol medførte ikke nogen forskel mht. hverken subjektivt eller objektivt vurderet teknisk kvalitet eller musikalitet Propranolol medførte bedring mht. subjektivt oplevet kontrol, spænding, tremor og nervøsitet Propranolol medførte en reduktion i både maks. og gennemsnitlig puls Propranolol medførte ikke rytmeforstyrrelser på ekg 7/8 kunne identificere, hvornår der blev administreret hhv. propranolol og placebo Ingen bivirkninger blev rapporteret Bemærk: ingen statistiske analyser udført
<i>Brantigan et al</i> , 1982 [7]	Placebokontrolleret, dobbeltblindet overkrydsningsforsøg 2 delforsøg	1: 29 musikstuderende/-udøvere, college- og universitetsniveau 2: 7 af de i forsøg 1 inkl. forsøgspersoner	1: propranolol 40 mg eller placebo administreret 1,5 t. før optræden 2 på hinanden følgende dage 2: terbutalin, dosis ukendt, administrationsmåde og -tidspunkt ej specificeret	1: propranolol medførte en signifikant reduktion i subjektivt rapporterede symptomer på sceneskræk og generel nervøsitet men ikke selvvrurderet generel optræden Propranolol reducerede situationsbetinget ængstelighed målt ved State Trait Anxiety Inventory men ej signifikant Propranolol blev foretrukket frem for placebo i 13/13 adspurgte kategorier: effekt på nervøsitet, ængstelighed, tremor, svedtendens, akkuratess, stil, lethed i fremstilling, kontrol, tempo, rytme, tålmodighed, hukommelse, komfort Propranolol medførte en signifikant reduktion i både maks. og gennemsnitlig puls. Propranolol medførte ikke signifikante ændringer i blodtryk Propranolol medførte ikke rytmeforstyrrelser på ekg Propranolol medførte en signifikant stigning i spyttproduktion (n = 10) 2: terbutalin medførte signifikant forværring af subjektiv situationsbetinget ængstelighed samt sceneskræk (n = 7) Terbutalin medførte ikke signifikante ændringer i puls
<i>Hartley et al</i> , 1983 [16]	Placebokontrolleret, dobbeltblindet overkrydsningsforsøg 3 delforsøg, hvoraf 2 relevante	1: 16 forsøgspersoner: 8 kvinder + 8 mænd, 19-57 år, medianalder 33 år, med høj <i>trait anxiety</i> -score målt ved Taylor Manifest Anxiety Scale 2: 24 forsøgspersoner: 12 »højængstelige« +12 »ikkeængstelige«, hhv. høj og lav <i>state anxiety</i> -score målt ved Spielberger State Anxiety Inventory	1 + 2: propranolol 40 mg eller placebo administreret 1-1,5 t. før videooptaget tale på 3 min	1: propranolol medførte en signifikant reduktion i både subjektivt og objektivt vurderet ængstelighed ^b 2: højængstelige havde signifikant højere puls ved <i>baseline</i> end »ikkeængstelige« Propranolol medførte en signifikant og enslydende reduktion i puls for både »højængstelige« og »ikkeængstelige« Objektivt vurderet ængstelighed ^c ved <i>baseline</i> var ikke signifikant forskellig for »højængstelige« og »ikkeængstelige« Propranolol medførte en signifikant reduktion i objektivt vurderet ængstelighed for gruppen af »højængstelige« men ej for »ikkeængstelige«
<i>Drew et al</i> , 1985 [15]	Randomiseret, placebo-kontrolleret, dobbeltblindet overkrydsningsforsøg	35 forsøgspersoner: 20 mænd + 15 kvinder, 20-28 år	Propranolol 120 mg eller placebo administreret 4,5 t. før 2 individuelle eksaminer hver bestående af 2 test: verbal argumentation + hovedregning a hver 40 min placeret med uges mellemrum	Propranolol medførte signifikant højere scores totalt samt i hovedregningsdel men ikke i argumentationsdel Propranolol medførte bivirkninger hos 15/18 randomiseret til propranolol sammenlignet med 4/17 i placebogruppen Hyppigste bivirkninger var kvalme (n = 5), hovedpine (n = 3), svage ben (n = 3), træthed (n = 2) og ortostatisk svimmelhed (n = 2)

a) Inklusionskriterier: kontrollerede kliniske forsøg med en defineret interventions- og kontrolgruppe, som undersøger og rapporterer effekt og/eller sikkerhed af en defineret propranololdosis ved eksamensrelateret præstationsangst.

b) 3 blinde bedømmere, kropsbevægelser, vejtrækning, øjenbevægelser, stemmeføring vurderet på skala 1-20.

c) 3 blinde bedømmere, pauser, stammen, tremor, fnisen vurderet på skala 1-10.

hed af propranolol ved eksamensrelateret PA. Der er overordnet set tale om ældre, mangelfuldt rapporterede studier med en begrænset generaliserbarhed.

I de foreliggende studier er der hovedsageligt fokuseret på yngre personer, som er blevet »udsat« for en eksamenssituation, alternativt en mere eller mindre of-

Propranolol anvendes ofte til yngre mennesker, som oplever præstationsangst i forbindelse med f.eks. en eksamen eller offentlig præsentation.



fentlig optræden, f.eks. af professionel musikalsk karakter, jf. Tabel 1 [7, 14-16]. Et fællestræk for studierne er, at patientpopulationerne generelt er små og svagt karakteriserede, hvilket vanskeliggør ekstrapolation.

De undersøgte doser af propranolol varierer fra 40 mg til 120 mg, og lægemidlet er indtaget 1-4,5 time før ønsket effekt. I alle studier er placebo anvendt som komparator. I et enkelt studie har man i forlængelse af det egentlige forsøg (effekt af propranolol vs. placebo på bl.a. »scenestræk«) undersøgt, om administration af en betaagonist (terbutalin) ville have en modsatrettet og altså negativ virkning på effektmålet. Man fandt, at dette var tilfældet. Dog skal resultaterne tages med forbehold, ikke mindst fordi kun syv af de oprindelige 29 forsøgspersoner indgik i delforsøget [7].

Propranolols kliniske effekter på eksamensrelateret præstationsangst

I de studier, hvor man har undersøgt propranolol ved PA, har der været meget forskellige effektmål i forhold til at opgøre angst-/stresskomponenter. Der er således bedømt både subjektivt og objektivt, og ofte har man anvendt forskellige og ikkevaliderede spørgeskemaer og skalaer, når man har spurgt om og registreret f.eks. grad af ængstelighed eller fysiske symptomer såsom takykardi og tremor (Tabel 1). Interessant nok indikeres det, at propranolol sammenlignet med placebo synes at have en mere udtalt effekt hos forsøgsdeltagere, som ved *baseline* havde en relativ høj »ængstelighedscore«, end hos dem, som før interventionen scorede lavt. Samlet rapporteredes dog enslydende om signifikante forskelle mellem propranolol og placebo på de ængstelighedsrelaterede endepunkter, men på baggrund af de anvendte design og metodologier, jf. også dette afsnits indledning, bør fundene fortolkes med forsigtighed.

Effekt af propranolol på andre kliniske effektmål

I enkelte studier anvendes, eventuelt sekundært til vurderingen af angst/stress, helt andre typer af effektmål, f.eks. mere eller mindre objektivt bedømt scenestræk

eller forskellige intelligencetestscorer. I nogle få studier har man suppleret en objektiv vurdering med måling af f.eks. puls, blodtryk, spyttproduktion og/eller ekg-monitorering, hvor propranolol sammenlignet med placebo generelt observeres at have en effekt, som er forenelig med dets nonselektive betablokerende egenskaber (Tabel 1).

Sikkerhed af propranolol ved eksamensrelateret præstationsangst

Kun i få studier har man beskæftiget sig med sikkerhed. I et studie med i alt 35 medicinstudierende fandt man, at 15 ud af 18 i propranololgruppen oplevede bivirkninger – mod fire i placebogruppen. De hyppigst rapporterede bivirkninger var kvalme, muskelsvaghed i ekstremiteter, træthed og ortostatisk svimmelhed [15]. Det skal bemærkes, at man i dette studie gav 120 mg propranolol – en tre gange så høj dosis som anvendt i de øvrige studier. Det kan til dels forklare, hvorfor man i de øvrige studier, hvor man (dog sparsomt) forholdt sig til sikkerhed, ikke rapporterede om bivirkninger af propranolol [7, 14]. Igen bør disse fund dog fortolkes med forsigtighed, ikke mindst pga. anvendt metodologi, og samlet må bivirkningsrisikoen ved propranolol ved eksamensrelateret PA siges at være dårligt belyst.

Forgiftningsrisiko – et væsentligt sikkerhedsaspekt

En vigtig betragtning i relation til sikkerhed er forgiftningsrisikoen. Amerikanske tal viser, at antallet af forgiftningssager med betablokkere er støt stigende. I 1999 blev der registreret ca. 9.500 sager; i 2016 var dette tal over 26.000, og propranolol var den betablokker, som hyppigst førte til dødsfald [17, 18]. Tallene vidner om, at netop propranolol relativt oftere end andre betablokkere udskrives til personer, som har underliggende psykisk sårbarhed/sygdom, herunder angst, stress og depression, og som vides at have en større risiko for at forsøge at begå selvmord. Dette genfindes i det føromtalte danske registerstudie, hvori man fandt signifikante sammenhænge mellem indløsning af recept på betablokker (oftest propranolol) i eksamensperioden og senere behandling med psykofarmaka og selvmordsforsøg [5]. Med andre ord er der tale om en risikopopulation, over for hvilken der bør udvises forsigtighed og opmærksomhed. Dertil skal lægges, at propranolol har et betydeligt større forgiftningspotentiale end andre betablokkere såsom metoprolol på grund af høj fedtopløselighed og membranstabiliserende egenskaber [5, 17, 19, 20].

I en dansk kontekst er det værd at være opmærksom på, at læger, som finder indikation for behandling med propranolol ved PA, er nødt til at udskrive store pakningsstørrelser. Propranolol i 10 mg-dosering, som oftest anvendes ved PA, findes kun i pakningsstørrelser a 250 stk. For 40 mg-doseringen er den mindste pak-

ningsstørrelse 100 stk. [21]. Adgang til så store mængder lægemiddel vil dels kunne føre til unødvendigt overforbrug, dels medføre risiko for potentielt livstruende forgiftninger [19, 22]. Det skal bemærkes, at den ordinerende læge kan vælge at medgive få tabletter, som da ofte vil være ordineret til praksisbrug. Dette kan dog ikke anbefales, ikke mindst fordi det kompromitterer pålideligheden af den registrerede medicinske historik på individ- såvel som populationsniveau.

Den nationale forgiftningsrådgivning, Giftlinjen, har på forespørgsel oplyst, at man inden for den seneste tiårige periode har kendskab til otte sager, hvor yngre personer i alderen 14-30 år har indtaget 120-249 tabletter propranolol a 10 mg (den toksiske dosis af propranolol ved en monoforgiftning skønnes som hovedregel at være 240 mg; ved blandingsforgiftninger er den lavere). I perioden var der i alt 356 henvendelser vedrørende propranolol; ca. 5% (19/356) af disse blev ved den initiale vurdering bestemt som værende livstruende. Henvendelser vedrørende propranolol udgjorde ca. en fjerdedel af henvendelserne om betablokkere generelt. Det skal sammenholdes med, at kun ca. 10% af alle betablokkerbehandlede patienter får propranolol [23].

DISKUSSION

Propranolol anvendes af nogle unge mennesker som symptomdæmpende behandling ved eksamensrelateret PA på trods af sparsom evidens for både effekt og sikkerhed ved denne ikkegodkendte indikation samt et ikke ubetydeligt forgiftningspotentiale.

Man kan hævde, at der ved eksamensrelateret PA i bedste fald kan opnås en lille effekt af propranolol, i værste fald ingen, og at behandling ikke udgør nogen betydelig sikkerhedsrisiko, forudsat at der tages hensyn til relevante forsigtighedsregler og kontraindikationer [24, 25]. Når man tager den sårbare patientpopulation og forgiftningspotentialet i betragtning, er det dog vanskeligt at argumentere for, at ordination af propranolol ved PA er rationel.

Det ville være ønskeligt med en styrkelse af evidensgrundlaget. Det kræver veldefinerede og -udførte randomiserede, kliniske forsøg, hvori man undersøger effekter og bivirkninger ved propranolol over for placebo samt ikkefarmakologiske interventioner. Indtil sådanne foreligger, må man, uanset at tiden ofte er knap i den kliniske hverdag, opfordre til, at håndtering og behandling af eksamensrelateret PA overvejende bliver baseret på en ikkefarmakologisk tilgang. Det kan f.eks. være i form af psykoterapeutiske og adfærdsmæssige teknikker, hvoraf flere er fundet at være effektfulde for personer, der i en eksamensrelateret kontekst kan have behov for hjælp til at reducere angstsymptomer [26]. Derudover er det naturligvis essentielt at udelukke, at der hos disse personer er tale om underliggende psy-

kisk sygdom, som kræver opmærksomhed, udredning og behandling.

SUMMARY

Siri Vinther, Søren Bøgevig, Tonny Studsgaard Petersen, Kim Peder Dalhoff & Kasper Meidahl Petersen:

Limited evidence for effect and safety of propranolol for exam-related anxiety

Ugeskr Læger 2018;180:V06180417

Propranolol is often prescribed to younger people with exam-related performance anxiety. Evidence for effect as well as safety is, however, sparse for this non-approved indication. Furthermore, only relatively large pack sizes are available in Denmark. This may spur an unnecessary, permanent overuse and increase the risk of overdosing and poisoning. The aim of this review is to examine the evidence for the effect as well as safety of propranolol for exam-related performance anxiety and to discuss, whether the use of this drug for this unapproved indication is rational.

KORRESPONDANCE: Kasper Meidahl Petersen.

E-mail: kaspermeidahl@gmail.com

ANTAGET: 3. oktober 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 10. december 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Madamanchi A. Beta-adrenergic receptor signaling in cardiac function and heart failure. *McGill J Med* 2007;10:99-104.
- Produktresumé for propranolol. <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?q=Propranolol+DAK%2C+filmovertrukne+tabletter%2C+10+mg+og+40+mg.doc> (14. maj 2018).
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders fifth edition. American Psychiatric Association, 2013. <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596> (14. maj 2018).
- International statistical classification of diseases and related health problems 10th revision. World Health Organization, 2016. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/F40.1> (14. maj 2018).
- Butt JH, Dalsgaard S, Torp-Pedersen C et al. Beta-blockers for exams identify students at high risk of psychiatric morbidity. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017;27:266-73.
- Bourgeois JA. The management of performance anxiety with beta-adrenergic blocking agents. *Jefferson J Psychiatry* 1991;9:5.
- Brantigan CO, Brantigan TA, Joseph N. Effect of beta blockade and beta stimulation on stage fright. *Am J Med* 1982;72:88-94.
- Garakani A, Mathew SJ, Charney DS. Neurobiology of anxiety disorders and implications for treatment. *Mt Sinai J Med* 2006;73:941-9.
- Nandhra HS, Murphy CL, Sule A. Novel pharmacological agents targeting memory and cognition in the treatment of anxiety disorders. *Hum Psychopharmacol* 2013;28:538-43.
- Kreibig SD. Autonomic nervous system activity in emotion: a review. *Biol Psychol* 2010;84:394-421.
- Schelle KJ, Olthof BMJ, Reintjes W et al. A survey of substance use for cognitive enhancement by university students in the Netherlands. *Front Syst Neurosci* 2015;9:10.
- Rezahosseini O, Roohbakhsh A, Tavakolian V et al. Drug abuse among university students of Rafsanjan, Iran. *Iran J Psychiatry Behav Sci* 2014;8:81-5.
- Al-Mohrej OA, Al-Bani WM, AlShaalan NS et al. Prevalence of self-prescribing propranolol among medical and dental students in Riyadh, Saudi Arabia: a cross-sectional study. *Health Prof Educ* 2018;4:16-26.
- Brantigan CO, Brantigan TA, Joseph N. The effect of beta blockade on stage fright. *Rocky Mt Med J* 1979;76:227-33.
- Drew PJ, Barnes JN, Evans SJ. The effect of acute beta-adrenoceptor blockade on examination performance. *Br J Clin Pharmacol* 1985;19:783-6.
- Hartley LR, Ungapen S, Davie I et al. The effect of beta adrenergic blocking drugs on speakers' performance and memory. *Br J Psychiatry* 1983;142:512-7.
- Brubacher JR, Hoffman RS, Howland MA et al. Goldfrank's toxicologic emergencies tenth edition: β -adrenergic antagonists. McGraw-Hill Education, 2015:856-69.

18. Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA et al. Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 34th annual report. *Clin Toxicol (Phila)* 2017;55:1072-252.
19. Reith DM, Dawson AH, Epid D et al. Relative toxicity of beta blockers in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996;34:273-8.
20. Henry JA, Cassidy SL. Membrane stabilising activity: a major cause of fatal poisoning. *Lancet* 1986;1:1414-7.
21. Medicinpriser.dk. Lægemiddelstyrelsen. <http://www.medicinpriser.dk/> (14. maj 2018).
22. Good practice guide on risk minimisation and prevention of medication errors. European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/11/WC500196981.pdf (14. maj 2018).
23. Medstat.dk. Sundhedsdatastyrelsen. <http://medstat.dk/> (14. maj 2018).
24. Propranolol. Dansk Lægemiddelinformation. <http://pro.medicin.dk/Medicin/Indholdsstoffer/889> (14. maj 2018).
25. Jeg lider af eksamensskræk. <https://www.netdoktor.dk/brevkasser/arkiv/200860.htm> (14. maj 2018).
26. Regehr C, Giancy D, Pitts A. Interventions to reduce stress in university students: a review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2013;148:1-11.