



# Nut van bètablokkers bij een licht verminderde linkerventrieklejectiefraction na een myocardinfarct

### Referentie

Rossello X, Prescott EIB, Kristensen AMD, et al.  $\beta$  blockers after myocardial infarction with mildly reduced ejection fraction: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2025;406:1128-37. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01592-2

### Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet, LabMeF, Université Libre de Bruxelles.  
Geen belangenvermenging met het onderwerp

## Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid van bètablokkers als aanvulling op de basisbehandeling bij patiënten die een acuut myocardinfarct doormaakten met een licht verminderde linkerventrieklejectiefraction (LVEF) tijdens hospitalisatie, op vlak van een samengesteld eindpunt van totale mortaliteit, recidief myocardinfarct en hartfalen?

## Achtergrond

In 2013 besprak Minerva een observationele studie die concludeerde dat bètablokkers geen gunstig effect hadden op de incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met een myocardinfarct of een coronaire hartziekte zonder myocardinfarct in de voorgeschiedenis, noch bij patiënten met een verhoogd risico van coronaire hartziekte (1). Op dat moment was het nut van bètablokkers voor deze indicatie nog niet aangetoond in een gecontroleerde studie. In 2016 bespraken we in Minerva een systematische review met meta-analyse die aantoonde dat bètablokkers niet nuttig waren tijdens de acute fase en de eerste weken na een myocardinfarct in de huidige zorgcontext van reperfusietherapie en secundaire preventie met antiaggregantia en hypolipemiërende middelen (2). Verder onderzoek naar het effect van een langdurige behandeling met bètablokkers werd daarom aanbevolen. Een grootschalige observationele studie, besproken in 2018, suggereerde dat bij patiënten met een myocardinfarct zonder hartfalen of systolische linkerventrikeldisfunctie, een behandeling met een bètablokker gedurende één jaar de mortaliteit niet verminderde (3). In 2025 voerden Europese onderzoekers een meta-analyse uit van individuele gegevens uit gerandomiseerde studies bij patiënten met een licht verminderde linkerventrieklejectiefraction (LVEF), zonder voorgeschiedenis of klinische tekenen van hartfalen na een acuut myocardinfarct, om het voordeel van chronisch gebruik van bètablokkers verder na te gaan (4).

## Samenvatting

### Methodologie

Meta-analyse van individuele patiëntgegevens uit gerandomiseerde klinische studies.

### Geraadpleegde bronnen

- 1 databank: MEDLINE via PubMed
- publicaties verschenen tussen 1 januari 2020 en 26 juni 2025.

### *Geselecteerde studies*

- inclusiecriteria:
  - RCT's
  - interventie: orale bètablokkers bij patiënten die recent (binnen 14 dagen) een acuut myocardinfarct hadden doorgemaakt
  - comparator: geen bètablokkers
  - duur: minstens 1 jaar
- exclusiecriteria:
  - niet-RCT's
- de systematische review identificeerde 4 studies voor de meta-analyse.

### *Bestudeerde populatie*

- inclusiecriteria: patiënten met een acuut myocardinfarct en een lichte daling van de linkerventrikeljectiefractie (LVEF) tot 40-49%
- exclusiecriteria:
  - klinische tekenen van hartfalen
  - andere indicaties of contra-indicaties voor bètablokkers
- in totaal werden 1 885 patiënten met een acuut myocardinfarct en een verminderde linkerventrikeljectiefractie (40-49%), zonder voorgeschiedenis of klinische tekenen van hartfalen, geïnccludeerd; 979 patiënten kwamen uit de REBOOT-studie, 422 uit de BETAMI-studie, 430 uit de DANBLOCK-studie en 54 uit de CAPITALRCT-studie; 991 patiënten kregen bètablokkers en 894 patiënten waren opgenomen in een controlegroep zonder bètablokkers; de mediane opvolgduur bedroeg 3,5 jaar (IQR 2,3-4,5).

### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaten: samengesteld eindpunt bestaande uit totale mortaliteit (alle oorzaken), recidief myocardinfarct en hartfalen
- secundaire uitkomstmaten:
  - de afzonderlijke componenten van de primaire uitkomstmaat, cardiale sterfte (in de studies waarin deze uitkomstmaat beschikbaar was) en ongeplande coronaire revascularisatie
  - maligne ventriculaire aritmie (een samengesteld eindpunt van ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrillatie of gereanimeerde hartstilstand)
  - veiligheid: hospitalisatie voor cerebrovasculair accident, tweedegraads of derdegraads atrioventriculair blok (in de studies waarin deze gegevens beschikbaar waren)
- analyse volgens intention to treat.

### **Resultaten**

- primaire uitkomstmaat: 106 gebeurtenissen bij 991 patiënten (11%) (32,6 gebeurtenissen per 1 000 patiëntjaren) in de bètablokker-groep en 129 gebeurtenissen bij 894 patiënten (14%) (43,0 per 1 000 patiëntjaren) in de groep die geen bètablokkers kreeg (HR 0,75; 95% BI van 0,58 tot 0,97;  $p=0,031$ )
- secundaire uitkomstmaten:
  - totale sterfte door alle oorzaken: 58 patiënten (17,1 gebeurtenissen per 1 000 patiëntjaren) in de bètablokker-groep versus 69 patiënten (21,9 per 1 000 patiëntjaren) in de groep die geen bètablokker kreeg (HR 0,78; 95% BI van 0,55 tot 1,11)
  - nieuw myocardinfarct: 39 patiënten (11,8 per 1 000 patiëntjaren) in de bètablokker-groep versus 46 patiënten (15,1 per 1 000 patiëntjaren) in de groep die geen bètablokker kreeg (HR 0,77; 95% BI van 0,50 tot 1,18)
  - hartfalen: 30 patiënten (9,0 per 1 000 patiëntjaren) in de bètablokker-groep versus 39 patiënten (12,7 per 1 000 patiëntjaren) in de groep die geen bètablokker kreeg (HR 0,71; 95% van BI van 0,44 tot 1,14)

- cardiale sterfte: 14 patiënten (5,6 per 1 000 patiëntjaren) in de bètablokker-groep versus 23 patiënten (10,1 per 1 000 patiëntjaren) in de groep die geen bètablokker kreeg (HR 0,55; 95% BI van 0,28 tot 1,06)
- ongeplande coronaire revascularisatie: 35 patiënten (10,6 per 1 000 patiëntjaren) in de bètablokker-groep versus 38 patiënten (12,5 per 1 000 patiëntjaren) in de groep die geen bètablokker kreeg (HR 0,83; 95% BI van 0,52 tot 1,31)
- maligne ventriculaire aritmieën: 9 patiënten (2,8 per 1 000 patiëntjaren) in de bètablokker-groep versus 5 patiënten (1,6 per 1 000 patiëntjaren) in de groep die geen bètablokker kreeg (HR 1,64; 95% BI van 0,55 tot 4,89)
- hospitalisatie voor CVA: 13 patiënten in de bètablokker-groep (3,9 per 1 000 patiëntjaren) versus 7 patiënten in de groep die geen bètablokker kreeg (2,2 per 1 000 patiëntjaren); geen statistisch significant verschil
- hospitalisatie voor symptomatisch gevorderd atrioventriculair blok (wat overeenkomt met tweedegraads of derdegraads): 12 patiënten in de bètablokker-groep (5,0 per 1 000 patiëntjaren) versus 11 patiënten in de groep die geen bètablokker kreeg (5,1 per 1 000 patiëntjaren).

### Besluit van de auteurs

Bij patiënten met een acuut myocardinfarct en een licht verminderde linkerventrieklejectiefractie, zonder voorgeschiedenis of klinische tekenen van hartfalen, was een behandeling met bètablokkers geassocieerd met een reductie van een samengesteld eindpunt bestaande uit totale mortaliteit, recidief myocardinfarct en hartfalen. Deze resultaten tonen dat de reeds bekende voordelen van deze medicatie bij patiënten met een myocardinfarct en verminderde LVEF ook gelden voor de subgroep met een licht verminderde LVEF.

### Financiering van de studie

Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Danish Heart Foundation, Novo Nordisk Foundation, South-Eastern Norway Regional Health Authority en Research Council of Norway.

### Belangenconflicten van de auteurs

Een van de auteurs rapporteert talrijke banden met de farmaceutische industrie.

## Bespreking

### Beoordeling van de methodologie

De auteurs brengen verslag uit van een meta-analyse op basis van individuele patiëntgegevens uit 4 gerandomiseerde studies, uitgevoerd volgens een in PROSPERO geregistreerd protocol. De strategie voor de systematische literatuurzoektocht voldoet echter niet volledig aan de PRISMA-standaarden: er werd slechts één bibliografische databank geraadpleegd en er wordt geen stroomdiagram of volledige beschrijving van de gebruikte zoektermen gerapporteerd. We merken op dat de gegevens van drie studies (REBOOT, BETAMI en DANBLOCK) op het moment van de analyse nog niet gepubliceerd waren en daarom opgevraagd werden bij de respectieve stuurgroepen en studiepromotoren. Twee onderzoekers stonden in voor de extractie en de pooling van de gegevens en eventuele meningsverschillen werden opgelost door een derde auteur. Er wordt geen formele beoordeling van het risico van bias (RoB) gemeld, niettegenstaande alle studies open-label en niet geblindeerd waren, waardoor ze een hoog risico van bias hadden. Bovendien pasten de auteurs de GRADE-methode niet toe om de zekerheid van het bewijs te beoordelen. Er wordt ook niet gerapporteerd of publicatiebias werd nagegaan. De analyse werd uitgevoerd volgens het intention-to-treat-principe. Voor de éénstapsmeta-analyse van de individuele patiëntgegevens werd een fixed-effectsmodel gebruikt, gebaseerd op de hypothese dat de variatie tussen de studies hoofdzakelijk door een steekproeffout werd verklaard en dat het behandelingseffect in alle studies gelijk was. Voor

de vooraf gedefinieerde sensitiviteitsanalyses gebeurde eveneens een tweestapsmeta-analyse met behulp van een fixed-effectsmodel. Er werd geen statistische heterogeniteit tussen de studies vastgesteld (p-waarde voor interactie=0,95), wat werd bevestigd in de tweestapsmeta-analyse (Cochran-Q; p=0,95; I<sup>2</sup>=0%). In een post-hoc sensitiviteitsanalyse, beperkt tot patiënten met een LVEF van 41 tot 49%, werden consistente resultaten gevonden (HR 0,73; 95% BI van 0,54 tot 0,98; p=0,037). Voor alle analyses werd een p-waarde <0,05 als statistisch significant beschouwd. De auteurs rapporteren in het artikel geen correcties voor meervoudige analyses.

### **Beoordeling van de resultaten**

De geïncludeerde patiënten met een licht verminderde LVEF werden behandeld volgens de huidige klinische richtlijnen, waarbij de keuze van de bètablokker aan de onderzoeker werd overgelaten, behalve in de CAPITAL-RCT-studie (carvedilol). Het positieve effect werd aangetoond met behulp van een samengesteld eindpunt, maar tegelijk met de resultaten van de individuele studies ook bevestigd op vlak van de afzonderlijke componenten. Volgens de gepubliceerde resultaten moeten 33 patiënten worden behandeld om één gebeurtenis van het samengestelde eindpunt (totale mortaliteit, recidief myocardinfarct en hartfalen) te voorkomen.

Wat de toxiciteit van bètablokkers betreft, werd tussen de onderzoeksgroepen geen verschil vastgesteld in het optreden van ventriculaire aritmieën of CVA. De gerekruteerde populaties komen uit Europese landen (Spanje, Italië, Noorwegen, Denemarken) en uit Japan. Gezien het pragmatische karakter van de studies komen deze populaties overeen met de patiënten die we in de klinische praktijk zien. De auteurs includeerden geen oudere gerandomiseerde studies uit de jaren 1980 aangezien de huidige strategieën voor coronaire reperfusie en revascularisatie, hoogsensitieve troponinebepalingen en krachtige antiplaatjes- en statinebehandelingen toen nog niet bestonden. Voor klinici ondersteunen deze resultaten het gebruik van bètablokkers bij patiënten met een myocardinfarct en een licht verminderde linkerventrieklejectiefractie, passend bij de huidige behandelstrategie voor myocardinfarct.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

In de richtlijnen van de European Society of Cardiology (ESC) voor acuut coronair syndroom, gepubliceerd in 2023, worden bètablokkers aanbevolen bij patiënten met een LVEF ≤40%, ongeacht de aanwezigheid van symptomen van hartfalen (5). Daarnaast wordt gesteld dat systematische toediening van bètablokkers bij alle patiënten met een acuut coronair syndroom, ongeacht hun LVEF, overwogen moet worden. De richtlijnen van 2025 van het American College of Cardiology bevelen bij patiënten met acuut coronair syndroom zonder contra-indicaties aan om een behandeling met een orale bètablokker vroeg te starten (<24 uur) om het risico van een nieuw myocardinfarct en ventriculaire aritmieën te verminderen (6). Geen van beide richtlijnen zegt iets over de duur van de behandeling.

## **Besluit van Minerva**

Deze systematische review en meta-analyse van 4 open-label gerandomiseerde gecontroleerde studies met individuele patiëntgegevens toont aan dat bij patiënten met een acuut myocardinfarct en een lichte daling van de linkerventrieklejectiefractie (LVEF 40-49%), zonder voorgeschiedenis of klinische tekenen van hartfalen, een behandeling met bètablokkers geassocieerd is met een vermindering van een samengesteld eindpunt bestaande uit totale mortaliteit, recidief myocardinfarct en hartfalen. Een langdurige behandeling met een orale bètablokker kan dus overwogen worden als chronische behandeling van ischemische cardiomyopathie na een acuut myocardinfarct, al moet de optimale behandelingsduur nog vastgesteld worden.

## Referenties

1. De Cort P. Is er nog plaats voor bètablokkers in primaire en secundaire preventie van coronair hartlijden? *Minerva* 2013;12(8):99-100.  
Duiding van Bangalore S, Steg PG, Deedwania P, et al.  $\beta$ -blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;308:1340-9.  
DOI: 10.1001/jama.2012.12559
2. Christiaens T, Poelman T. Bètablokkers na myocardinfarct? *Minerva* 2016;15(10):246-9.  
Duiding van Bangalore S, Makani H, Radford M, et al. Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014;127:939-53.  
DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.05.032
3. Christiaens T, Bogaert M. Bètablokkers en myocardinfarct: opnieuw. *Minerva Duiding* 1/03/2018.  
Duiding van Dondo TB, Hall M, West RM, et al.  $\beta$ -blockers and mortality after acute myocardial infarction in patients without heart failure or ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69: 2710-20. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.03.578
4. Rossello X, Prescott EIB, Kristensen AMD, et al.  $\beta$  blockers after myocardial infarction with mildly reduced ejection fraction: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2025;406:1128-37. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01592-2
5. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023;44:3720-826. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad191
6. Rao SV, O'Donoghue ML, Ruel M, et al. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the management of patients with acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2025;85:2135-237. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.11.009