

Bèta-blokkers na myocardinfarct?

Referentie

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

Duiding

Thierry Christiaens, Klinische Farmacologie, Heymans Instituut voor Farmacologie, UGent, Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Klinische vraag

Wat is het effect van bèta-blokkers op mortaliteit en morbiditeit bij patiënten die een acuut myocardinfarct doormaken in de huidige medische zorgcontext (met reperfusie therapie en behandeling met aspirine en statine)?

Achtergrond

Een systematische review op basis van (oudere) gerandomiseerde klinische studies besloot dat het gebruik van bèta-blokkers na een acuut myocardinfarct effectief is op vlak van morbiditeit en mortaliteit (1). Het is de vraag of deze behandeling in het huidige cardiologische tijdperk met reperfusie therapie via revascularisatieprocedure of toediening van trombolytica en met gebruik van antiaggregantia en hypolipemiërende middelen nog relevant is.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- PUBMED, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials [CENTRAL], Google Scholar (tot februari 2013)
- zonder taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- 60 gerandomiseerde klinische studies die bèta-blokkers vergelijken met placebo, geen behandeling of een andere behandeling bij minstens 100 patiënten met een acuut myocardinfarct; 40 'acuut myocardinfarct'-studies (gestart binnen de eerste 48 uur na de start van de symptomen) en 20 'post-myocardinfarct'-studies (gestart >48 uur na de start van de symptomen); 12 studies (n=48 806 patiënten) in het 'reperfusie'-tijdperk (>50% van de patiënten krijgen reperfusie therapie met coronaire revascularisatie of trombolytica of aspirine/statine) en 48 studies (n=31 479 patiënten) in het 'pre-reperfusie'-tijdperk; studies duurden gemiddeld 10 maanden (van enkele dagen tot 4 jaar), 14 studies (n=20 418 patiënten) duurden langer dan 1 jaar
- exclusiecriteria: studies die twee verschillende bèta-blokkers vergelijken, patiënten met systolisch hartfalen.

Bestudeerde populatie

- in totaal 102 003 patiënten met een acuut myocardinfarct.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: globale mortaliteit
- secundaire uitkomstmaten: cardiovasculaire sterfte, plotse dood, recidief myocardinfarct, recidief angor, hartfalen, cardiogene shock, CVA, medicatiestop
- intention to treat analyse
- subgroepanalyses naargelang 'reperfusie'- versus 'pre-reperfusie'-tijdperk; vroege initiële intraveneuze versus geen initiële intraveneuze dosis bèta-blokker; effect na 30 dagen, tussen 30 dagen en 1 jaar en >1 jaar post-myocardinfarct.

Resultaten

- binnen de 48 uur na een acuut myocardinfarct zag men met bèta-blokkers een statistisch significante daling van de globale mortaliteit in 'pre-reperfusie'-studies (**rate ratio (RR)** 0,86 met 95% BI van 0,79 tot 0,94) maar niet in 'reperfusie'-studies (RR 0,98 met 95% BI van 0,92 tot 1,05); ook post-myocardinfarct zag men met bèta-blokkers een statistisch significante daling van de globale mortaliteit in 'pre-reperfusie'-studies (RR 0,79 met 95% BI van 0,70 tot 0,89) maar niet in 'reperfusie'-studies (RR 1,43 met 95% BI van 0,54 tot 3,76)
- binnen de 48 uur na een acuut myocardinfarct zag men een statistisch significante daling van 13% in cardiovasculaire mortaliteit, van 22% in recidief myocardinfarct en van 12% in recidief angor voor 'pre-reperfusie'-studies en een daling van 28% in recidief myocardinfarct en van 20% in recidief angor maar tegelijk een toename van 10% in hartfalen en van 29% in cardiogene shock in de 'reperfusie'-studies; postmyocardinfarct was de daling in myocardinfarct niet langer statistisch significant voor de 'reperfusie'-studies en zag men een statistisch significante toename van 16% in hartfalen voor de 'pre-reperfusie'-studies
- in 'pre-reperfusie'-studies was er alleen winst in globale mortaliteit wanneer men bèta-blokkers intraveneus in de acute fase toediende; vroege initiële toediening van bèta-blokkers had geen invloed op de globale mortaliteit in 'post-reperfusie'-studies
- voor 'pre-reperfusie'-studies gaf toediening van bèta-blokkers zowel op dag 30, tussen dag 30 en 1 jaar en >1 jaar een daling van globale mortaliteit; in de 'reperfusie'-studies zag men op dag 30 een statistisch significante daling van recidief acuut myocardinfarct en angor maar ook een toename van hartfalen en cardiogene shock terwijl tussen dag 30 en 1 jaar de incidentie van hartfalen toenam.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat binnen de huidige therapeutische aanpak van acuut myocardinfarct bèta-blokkers geen voordeel bieden op vlak van globale mortaliteit maar wel leiden tot een daling van recidief myocardinfarct en angor op korte termijn ten koste van een hogere kans op hartfalen en cardiogene shock. Volgens hen moet de sterkte van de aanbeveling om bèta-blokkers post-myocardinfarct te gebruiken herzien worden.

Financiering van de studie

Geen externe financiering.

Belangenconflicten van de auteurs

Een van de auteurs had banden met meerdere medische firma's.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De selectie van studies en het opsporen van bias volgens de richtlijnen van de Cochrane Collaboration (2) in de verschillende studies gebeurde door twee onafhankelijke auteurs. Drie vierde van de 'pre-reperfusie'-studies en de helft van de 'reperfusie'-studies had een hoog risico op **bias**. Dankzij de ruime in- en exclusiecriteria slaagde men erin om een groot aantal studies met een groot aantal geïncludeerde patiënten te selecteren ten koste van een zeer belangrijke klinische heterogeniteit. Zo is

er een hoge diversiteit in studieopzet (uiteenlopende eindpunten), populatiegrootte (n=100 tot n=46 000), setting (coronaire unit tot thuis), duur (5 dagen tot 3 jaar) en medicatiegebruik (13 verschillende bèta-blokkers aan diverse doses en zowel intraveneus als oraal). De subgroepanalyse naargelang de (veronderstelde) aanpak (reperfusie versus geen reperfusie) is eigenlijk meer een veredelde 'historische vergelijking'. De sterke verschillen in effect tussen de twee groepen lijken deze tweedeling te onderbouwen maar zouden ook perfect aan het toeval te wijten kunnen zijn. De meta-analyses zijn uitgevoerd volgens **intention to treat**. Men voerde ook **sensitiviteitsanalyses** uit die nooit een verschil in resultaten opleverden.

Interpretatie van de resultaten

De vraag of het gebruik van bèta-blokkers post-myocardinfarct winst in mortaliteit en morbiditeit oplevert in het huidige cardiologische zorgbeleid, is zeer relevant. Slechts 12 studies vonden plaats in het 'reperfusie'-tijdperk tegenover 48 studies in het 'pre-reperfusie'-tijdperk. Eén studie, de COMMIT-studie, nam hierbij 94% van de 'reperfusie'-populatie voor haar rekening en had dus een groot gewicht in de meta-analyse (64 op een totaal van circa 66) (3,4). In deze studie kregen meer dan 45 000 Chinese patiënten tijdens de acute fase van een myocardinfarct intraveneus en vervolgens oraal metoprolol toegediend. Na 30 dagen zag men geen winst in globale mortaliteit, noch in een samengestelde uitkomstmaat van mortaliteit, myocardinfarct en hartstilstand. Er waren wel minder recidieven van hartinfarct ten koste van meer gevallen van cardiogene shock, vooral tijdens de allereerste dag. Alle patiënten kregen aspirine, 50% kreeg een dubbele antiplaatjetherapie, twee derde kreeg een ACE-inhibitor en 54% fibrinolyse. Het is de vraag of we deze resultaten kunnen extrapoleren naar een Westerse populatie (met andere genetische kenmerken en omgevingsfactoren). Zeker is wel dat een sensitiviteitsanalyse met exclusie van deze studie evenmin winst in mortaliteit met bèta-blokkers kon aantonen. Nochtans was er met een totale studiepopulatie van 48 806 patiënten van alle 'reperfusie'-studies samen voldoende power om een verschil in mortaliteit aan te tonen. De auteurs verklaren de afwezigheid van effect op mortaliteit met het feit dat reperfusie de vorming van littekenweefsel in de infarctzone voorkomt, waardoor de kans op ritmestoornissen verkleint en de potentieel beschermende rol van bèta-blokkers overbodig wordt. Ook kan het zijn dat de winst in de preventie van recidief myocardinfarct (NNT 209) geneutraliseerd wordt door een groter risico op hartfalen (NNH 79) en cardiogene shock (NNH 90) als gevolg van het negatieve inotrope effect van bèta-blokkers.

Naast de vraag over het nut van een acute toediening is voor de huisarts de vraag naar het nut van bèta-blokkers tijdens de eerste jaren na het myocardinfarct meer relevant, zeker voor een populatie van patiënten met een vaak belangrijke polyfarmacie (zoals aspirine, statine, strikte controle van de bloeddruk als secundaire preventie). De gebruikelijke praktijk om bèta-blokkers gedurende minstens één jaar na het myocardinfarct voor te schrijven steunt onder andere op een studie uit het pre-reperfusietijdperk waarin een verlaging van het risico op plotse dood werd aangetoond (5). Het effect van bèta-blokkers post-myocardinfarct op lange termijn bij patiënten die reperfusie kregen, blijft na de hier besproken systematische review onduidelijk. Ook een recent cohortonderzoek stelt het effect van langdurig systematisch gebruik van bèta-blokkers postmyocardinfarct in vraag (6). Maar, voor dergelijke belangrijke beleidsvraag kan alleen een goed opgezette RCT die onderzoekt welke extra winst een bèta-blokker één tot drie jaar na een intensieve acute aanpak van een myocardinfarct (met reperfusie) oplevert, een antwoord bieden.

Besluit van Minerva

Op basis van deze systematische review en meta-analyse blijken bèta-blokkers in het huidige tijdperk van reperfusie therapie en secundaire preventie met antiaggregantia en hypolipemiërende middelen niet nuttig te zijn tijdens de acute fase en de eerste weken na een myocardinfarct. Verder onderzoek is echter noodzakelijk naar het effect van een langdurige behandeling met bèta-blokkers.

Voor de praktijk

De Duodecimrichtlijn acuut myocardinfarct beveelt in de initiële behandelingsfase een bèta-blokker (metoprolol 2-5 mg i.v.) aan wanneer tachycardie, aritmie of hypertensie optreedt (7). In de Belgische zorgcontext is deze aanbeveling weinig relevant voor de huisarts. Daarnaast moet het starten van een bèta-blokker overwogen worden bij alle patiënten met een acuut myocardinfarct na hemodynamische stabilisatie en in afwezigheid van contra-indicaties (7,8). Een levenslange toediening van bèta-blokkers is noodzakelijk bij patiënten met systolisch hartfalen. Bij patiënten zonder systolisch hartfalen zou de behandeling minstens 12 maanden voortgezet moeten worden (8). De huidige systematische review en meta-analyse stelt het systematisch gebruik van bèta-blokkers in de (sub-) acute fase van een myocardinfarct in vraag bij patiënten die reperfusetherapie en secundaire preventie met antiaggregantia en hypolipemiërende middelen krijgen. Het nut van het langdurig gebruik van bèta-blokkers postmyocardinfarct blijft nog onduidelijk.

Referenties

1. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-7. DOI: 10.1136/bmj.318.7200.1730
2. Higgins J, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0. Oxford, UK: The Cochrane Collaboration, 2011.
3. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al; COMMIT (ClOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1622-32. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67661-1
4. Michiels B. Wat is het gewicht van een studie in een meta-analyse? *Minerva* 2016;15(10):266-7.
5. Hjalmarson A. Effects of beta blockade on sudden cardiac death during acute myocardial infarction and the postinfarction period. *Am J Cardiol* 1997;80:35J-39J.
6. Puymirat E, Riant E, Aissoui N, et al. β blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2016;354:i4801. DOI: 10.1136/bmj.i4801
7. Acuut coronair syndroom en myocardinfarct. Duodecim Medical Publications. Laatste contextuele review: 04/10/2014.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Myocardial infarction: cardiac rehabilitation and prevention of further cardiovascular disease. Clinical guideline 172. NICE, 2013.