

Is er nog plaats voor bèta-blokkers in primaire en secundaire preventie van coronair hartlijden?

Klinische vraag

Wat is het effect van bèta-blokkers op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bij patiënten met een doorgemaakt myocardinfarct, met coronaire hartziekte zonder voorgeschiedenis van myocardinfarct of met alleen risicofactoren voor coronaire hartziekte?

Referentie Bangalore S, Steg PG, Deedwania P, et al. β -blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;308:1340-9.

Duiding Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandstalige redactie

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- rekrutering tussen december 2003 en juni 2004 in het kader van een internationaal (44 landen) bevolkingsonderzoek naar atherotrombose (REACH)⁴ van 68 000 patiënten ≥ 45 jaar met gedocumenteerde cerebrovasculaire, coronaire of perifere arteriële ziekte of met minstens 3 risicofactoren voor een cardiovasculaire ziekte
- inclusie van 44 708 patiënten waarvan het gebruik of het niet-gebruik van bèta-blokkers gekend is; na **propensity score matching** (zie *Evidence Based-Medicine begrippen, blz. 103*) varieerde de gemiddelde leeftijd van 68 tot 69 jaar, de gemiddelde BMI van 27 tot 28, 50 tot 75% mannen, waren 9 tot 10% rokers, hadden 73 tot 96% deelnemers hypertensie, 69 tot 74% hypercholesterolemie, 37 tot 52% diabetes en 40 tot 62% stabiele angor pectoris, 9 tot 18% een voorgeschiedenis van TIA, 11 tot 30% van CVA en 7 tot 22% van hartfalen.

Onderzoekopzet

- prospectieve observationele cohortstudie
- met 3 cohorten: voorgeschiedenis van acuut myocardinfarct (AMI) (n=14 043 waarvan 67% een bèta-blokker gebruikt); voorgeschiedenis van coronaire hartziekte (PTCA, CABG of bewezen hartischemie) zonder MI (n=12 012 waarvan 57% een bèta-blokker gebruikt); geen coronaire hartziekte maar wel minstens 3 cardiovasculaire risicofactoren (n=18 653 waarvan 26% een bèta-blokker gebruikt)
- mediane follow-up van 44 maanden (IQR 35 tot 45 maanden).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil tussen gebruikers en niet-gebruikers van bèta-blokkers op het voorkomen van een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA
- secundaire uitkomstmaat: primaire uitkomstmaat + hospitalisatie voor atherotrombotische gebeurtenis of revascularisatieprocedure (coronair, cerebraal, perifere)
- tertiaire uitkomstmaten: globale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA, hospitalisatie
- intention to treat analyse van de propensity score matching populatie.

Achtergrond

Cardioselectieve bèta-blokkers zijn de eerste keuze onderhoudsbehandeling voor patiënten met stabiele angor pectoris¹. Deze aanbeveling is vooral gebaseerd op oudere studies bij patiënten met een myocardinfarct in de voorgeschiedenis² en op de extrapolatie van gunstige resultaten van bèta-blokkers in studies met hartfalen³. Op basis van dezelfde gegevens wordt het gebruik van bèta-blokkers ook aanbevolen bij patiënten met een hoog risico voor coronaire hartziekte.

Resultaten

- 21 860 patiënten in de analyse opgenomen
- primaire uitkomstmaat: geen significante verschillen tussen gebruikers en niet-gebruikers van bèta-blokkers in de cohorten met myocardinfarct en coronaire hartziekte in de voorgeschiedenis; in de cohort zonder voorgeschiedenis van ischemisch hartlijden maar met minstens 3 risicofactoren zag men significant meer cardiovasculaire sterfte + niet-fataal myocardinfarct + niet-fataal CVA bij gebruikers van bèta-blokkers (HR 1,18; 95% BI 1,02 tot 1,36; p=0,02)
- secundaire uitkomstmaat: kwam significant meer voor bij gebruikers in vergelijking met niet-gebruikers van bèta-blokkers in de cohort met coronaire hartziekte (zonder myocardinfarct) in de voorgeschiedenis (HR 1,14; 95% BI 1,03 tot 1,27; p=0,01) en in de cohort zonder voorgeschiedenis van ischemisch hartlijden maar met minstens 3 risicofactoren (HR 1,12; 95% BI 1,00 tot 1,24; p=0,04)
- tertiaire uitkomstmaten: significant meer hospitalisaties bij gebruikers van bèta-blokkers in de cohort met coronaire hartziekte (zonder myocardinfarct) in de voorgeschiedenis (HR 1,17; 95% BI 1,04 tot 1,30; p=0,01).

Besluit van de auteurs

De auteurs van deze observationele studie besluiten dat bij patiënten met coronair hartlijden met of zonder voorgeschiedenis van myocardinfarct en bij patiënten met alleen cardiovasculaire risicofactoren voor coronaire hartziekte een behandeling met bèta-blokkers niet geassocieerd is met minder cardiovasculaire gebeurtenissen.

Financiering van de studie Sanofi-Aventis, Bristol-Myers Squibb, Waksman Foundation group.

Belangenconflicten van de auteurs alle auteurs rapporteren belangen bij diverse farmaceutische firma's.

Methodologische beschouwingen

Zoals in elke observationele studie stellen de onderzoekers ook hier, na samenstelling van de 3 cohorten, vast dat er significante verschillen in basiskarakteristieken (zoals leeftijd, BMI, nicotinebruik, hyperlipidemie, hypertensie, diabetes, cardiovasculaire voorgeschiedenis en medicatiegebruik) bestaan tussen de 2 groepen die men wil vergelijken (gebruikers versus niet-gebruikers van bèta-blokkers). Wanneer ze geen rekening hadden gehouden met deze **confounders**, zou het verband tussen gebruik/niet-gebruik van bèta-blokkers en voorkomen van cardiovasculaire gebeurtenissen vertekend geweest zijn. Om dit te vermijden pasten ze de techniek van 'propensity score matching' toe. En met succes, want uit de tabellen met de basiskarakteristieken blijkt dat na de toepassing van deze techniek de verschillen in alle cohorten waren weggewerkt. Zoals bij elke manier van matching is het echter nog altijd mogelijk dat niet-gekende confounders ongelijk verdeeld bleven, zoals klasse en dosis van bèta-blokkers of indicatie voor hun toediening. Ook kon men met deze manier van matchen niet vermijden dat er toch nog veel deelnemers uit de analyse vielen waardoor de power van de studie daalde. Een bijkomende regressie-analyse (met correctie voor de propensity score) van de ganse onderzoeksgroep kon echter geen verschil aantonen met de propensity score matching analyse. Omwille van het gekende gunstige effect van bèta-blokkers op hartfalen³ deden de auteurs ook nog een sensitiviteitsanalyse waarbij ze patiënten met hartfalen uitsloten. Dit had geen invloed op de resultaten. Alle analyses werden volgens het principe van intention to treat uitgevoerd. Men hield geen rekening met het al dan niet verder gebruik van bèta-blokkers na de registratie.

Resultaten in perspectief

Uit deze observationele studie blijkt dat een behandeling met bèta-blokkers bij patiënten met coronair hartlijden met of zonder voorgeschiedenis van myocardinfarct niet geassocieerd is met minder cardiovasculaire gebeurtenissen. In het geval van stabiele angor pectoris (AP) zonder myocardinfarct in de voorgeschiedenis is een gunstig effect van bèta-blokkers, calciumantagonisten en nitraten nooit aangetoond⁵. Een meta-analyse van RCT's en cross-overstudies vergeleek wel het effect tussen bèta-blokkers, calciumantagonisten en langwerkende nitraten bij patiënten met stabiele AP⁶. Men zag geen significant verschil in sterfte tussen een behandeling met bèta-blokkers en calciumantagonisten (OR 0,97; 95% BI van 0,67 tot 1,38). Behandeling met bèta-blokkers leidde in vergelijking met calciumantagonisten wel tot minder episodes van AP per week (OR 0,31; 95% BI 0,00 tot 0,62). Niettegenstaande dit tekort aan bewijs besloot de NHC-Standaard in 2004 toch dat bèta-blokkers eerste keuze zijn voor de behandeling van stabiele AP vanuit de stelling dat het gunstige effect van bèta-blokkers op de mortaliteit van patiënten die een myocardinfarct hebben doorgemaakt geëxtrapoleerd kan worden naar patiënten met stabiele AP¹. Het gunstige effect van bèta-blokkers na een myocardinfarct staat echter helemaal ter discussie omdat het gebaseerd is op oudere studies² met patiënten die geen moderne revascularisatie-ingrepen en medicatie kregen en het myocard daardoor dus waarschijnlijk meer sclerotisch bleef. Het niet vinden van een verband tussen gebruik van bèta-blokkers en een daling van cardiovasculaire gebeurtenissen in de hier besproken studie kan dan misschien ook verklaard worden door het feit dat meer dan 80% van de

patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct een behandeling met aspirine en statine en meer dan 50% een behandeling met een ACE-inhibitor kreeg. Alleen in het geval van recent myocardinfarct (≤ 1 jaar) zag men met bèta-blokkers een positief significant effect op de secundaire uitkomstmaat (OR 0,77; 95% BI van 0,64 tot 0,92) en een vermindering van het aantal hospitalisaties (OR 0,77; 95% BI van 0,62 tot 0,95).

Deze observationele studie toonde evenmin een gunstig effect aan van bèta-blokkers bij patiënten met een verhoogd risico van coronair hartlijden. Zo was de incidentie van myocardinfarct of CVA (tertiaire eindpunten) niet significant gedaald met bèta-blokkers (resp. HR 1,36; 95% BI van 0,97 tot 1,90, $p=0,08$ en HR 1,22; 95% BI van 0,99 tot 1,52, $p=0,06$). Minerva besprak eerder een studie die aantoonde dat het gebruik van een bèta-blokker in het geval van essentiële hypertensie bij 60-plussers, niet langer eerste keuze is omwille van een significante toename van een samengesteld eindpunt bestaande uit sterfte, niet-fataal myocardinfarct en CVA⁷.

Besluit van Minerva

Uit dit observationeel onderzoek kunnen we besluiten dat bèta-blokkers geen gunstig effect hebben op de incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen, noch bij patiënten met een acuut myocardinfarct in de voorgeschiedenis, noch bij patiënten met coronaire hartziekte zonder myocardinfarct in de voorgeschiedenis, noch bij patiënten met verhoogd risico van coronaire hartziekte. Ook uit gecontroleerd onderzoek is er nog geen bewijs dat bèta-blokkers voor deze indicaties nuttig zijn.

Voor de praktijk

Bij meer dan 2 aanvallen van angina pectoris per week beveelt de NHC-Standaard metoprolol 100 tot 200 mg aan per dag. Bij ongewenste effecten of contra-indicaties voor bèta-blokkers worden langwerkende nitraten aanbevolen. Het gebruik van calciumantagonisten zoals diltiazem is pas derde keuze¹. CKS maakt voor deze indicatie echter geen onderscheid tussen bèta-blokkers en calciumantagonisten⁸. Na het doormaken van een coronaire hartziekte zijn bèta-blokkers, ongeacht de hoogte van de bloeddruk, volgens de NHC-Standaard aangeraden⁹. Ook de CKS-richtlijn beveelt bèta-blokkers aan na het doormaken van een myocardinfarct maar beperkt zich tot het eerste jaar post-MI en alleen wanneer er geen hartfalen aanwezig is. Na meer dan één jaar post-MI beveelt CKS bèta-blokkers alleen aan in het geval van linkerventrikeldisfunctie¹⁰. Deze aanbeveling vinden we ook terug in de recente Europese richtlijn over de behandeling van acuut coronair syndroom¹¹ en alleen voor deze aanbeveling biedt de hier besproken studie een zwak bewijs.

Referenties zie website www.minerva-ebm.be