

Systematisch voorschrijven van bètablokkers na een myocardinfarct: binnenkort verleden tijd?

Kernboodschap

- Bij patiënten met een myocardinfarct met *gedaalde ejectiefractie (EF)* is duidelijk aangetoond dat het langdurig voorschrijven van bètablokkers gunstig is.
- **Twee recente gerandomiseerde studies** (RCT's), REDUCE-AMI en ABYSS, onderzochten de geschiktheid van een langdurige behandeling met bètablokkers bij patiënten met myocardinfarct met *bewaarde of matig gedaalde ejectiefractie*.
- De twee studies lieten **tegenstrijdige** resultaten zien:
 - De **REDUCE-AMI**-studie toonde **geen** statistisch significant **verschil** tussen de twee groepen (voorschrijven van bètablokker tegenover geen bètablokker) wat betreft overlijden en recidieven van myocardinfarct.
 - **ABYSS** was een non-inferioriteitsstudie waarin het onderbreken of voortzetten van een behandeling met bètablokkers na een myocardinfarct werd vergeleken. De studie was niet in staat om de non-inferioriteit van het onderbreken van de behandeling ten opzichte van het voortzetten ervan vast te stellen. Het **stopzetten** van bètablokkers was namelijk **geassocieerd met meer ongewenste events** (vooral ziekenhuisopnames om cardiovasculaire redenen).
- Het is nog **te vroeg om een definitieve uitspraak te doen** over de geschiktheid van een behandeling met bètablokkers bij alle patiënten met een bewaarde of matig gedaalde ejectiefractie als gevolg van een myocardinfarct. Gezien de resultaten van deze twee studies is het echter **waarschijnlijk** dat **specifieke subgroepen van patiënten zo'n behandeling niet nodig hebben**.

Waarom zijn deze studies belangrijk?

- De meeste studies die een voordeel van bètablokkers na een myocardinfarct aantoonde, dateren uit de jaren 1980. Systolische ventrikeldisfunctie na een infarct kwam toen bijzonder vaak voor, omdat de huidige diagnostische en therapeutische technieken (zoals bepaling van het troponine, percutane angioplastiek,...) niet beschikbaar waren.
- Door de ernst van het myocardinfarct te beperken, hebben deze revoluties in de aanpak mee geleid tot het ontstaan van **nieuwe klinische entiteiten**: infarcten met bewaarde (EF \geq 50%) of matig gedaalde (EF $<$ 50% en $>$ 40%) systolische functie.
- Bètablokkers kunnen ongewenste effecten veroorzaken die een invloed hebben op de levenskwaliteit van patiënten (bv. vermoeidheid, verminderde inspanningscapaciteit,...). Het is dus **klinisch relevant** om het nut van een langdurige behandeling met bètablokkers bij die specifieke subgroepen van patiënten opnieuw te beoordelen.

Opzet van de studies

- **REDUCE-AMI**:
 - Multicentrische open-label RCT-superioriteitsstudie met intention-to-treat-analyse.
 - Deelnemers: patiënten die **\leq 7 dagen** eerder een myocardinfarct hadden, gedocumenteerd door coronarografie en met **EF \geq 50%**.
 - Randomisatie in 2 groepen: "bètablokker voorgeschreven" tegenover "geen bètablokker".
 - Gebruikte bètablokkers: metoprolol, bisoprolol.
 - Primair eindpunt: samengesteld eindpunt van overlijden door eender welke oorzaak en recidief myocardinfarct.
- **ABYSS**:
 - Multicentrische open-label RCT-non-inferioriteitsstudie met intention-to-treat-analyse.
 - Deelnemers: patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct **\geq 6 maanden** geleden en met **EF \geq 40%**.
 - Randomisatie in 2 groepen: stopzetting van de bètablokker waarmee werd gestart op het moment

van het myocardinfarct tegenover voortzetting ervan.

- Gebruikte bètablokkers: bisoprolol, acebutolol, atenolol, nebivolol, metoprolol, carvedilol, andere bètablokkers (< 1 %).
- Primair eindpunt: samengesteld eindpunt van overlijden, niet-fataal recidief myocardinfarct, niet-fataal CVA, ziekenhuisopname om cardiovasculaire redenen.

Resultaten in het kort

• REDUCE-AMI:

- 5 020 patiënten: gemiddelde leeftijd 65 jaar, 77,5% mannen, 14% diabetici, 20,4% rokers, 46,2% personen met hypertensie, infarct van het STEMI-type in 35,2% van de gevallen.
- Mediane duur van de follow-up: 3,5 jaar.
- **Geen** statistisch significant **verschil** tussen de 2 groepen wat betreft overlijden of recidief myocardinfarct (HR 0,96; 95%-BI 0,79 tot 1,16; p=0,64).

• ABYSS:

- 3 698 patiënten: gemiddelde leeftijd 63,5 jaar, 82,8% mannen, 20,2% diabetici, 19,7% rokers, 43,1% personen met hypertensie, infarct van het STEMI-type in 63% van de gevallen.
- Mediane duur van de follow-up: 3 jaar.
- In deze non-inferioriteitsstudie was het **stopzetten** van de bètablokker **niet non-inferieur** aan het voortzetten van de bètablokker voor het primaire eindpunt. Het stopzetten van de bètablokker was namelijk geassocieerd met **meer events** van het samengestelde eindpunt (vooral ziekenhuisopnames om cardiovasculaire redenen).



Het doel van een non-inferioriteitsstudie is aantonen dat de onderzochte behandeling geen inferieure resultaten geeft ten opzichte van de behandeling waarmee deze wordt vergeleken (de comparator). Door vooraf een non-inferioriteitsmarge vast te leggen, bepaalt men het maximale aanvaardbare verschil om nog te kunnen concluderen dat de onderzochte behandeling niet inferieur is aan haar comparator.

Voor het primaire eindpunt van de ABYSS-studie werd de non-inferioriteit van het stopzetten van de bètablokker gedefinieerd aan de hand van een bovengrens van 95% BI <3% voor het absoluut risicoverschil tussen de 2 groepen. Dit betekent dat bij de onderzochte behandeling (stopzetting van de bètablokker) tot 3% extra events van het primaire eindpunt wordt geaccepteerd ten opzichte van de comparator (voortzetting van de bètablokker) om de behandeling als non-inferieur te kunnen beschouwen. Boven die grens wordt non-inferioriteit uitgesloten en wordt geconcludeerd dat de beoordeelde interventie niet "non-inferieur" is. In de ABYSS-studie bedroeg het aantal patiënten met een event van het primair eindpunt 432 (23,8%) voor de groep "stopzetting", tegenover 384 (21,1%) voor de groep "voortzetting" van de bètablokker; dat is een absoluut risicoverschil van 2,8% met een 95%-BI <0,1 tot 5,5%. Omdat de bovengrens van het 95%-BI hoger was dan 3% (namelijk 5,5%), kon de non-inferioriteit van het stopzetten van de bètablokker niet worden vastgesteld.

Beperkingen van de studies

- Beide studies waren **open-label**. Het ontbreken van blindering staat nochtans bekend als een bron van bias die de resultaten kan beïnvloeden, zowel wat betreft de (lagere) betrouwbaarheid als de (overdreven) grootte. Toch is te hopen dat het gebruik van objectieve eindpunten en de multicentrische aard van de studies deze methodologische tekortkoming hebben kunnen compenseren.
- In de REDUCE-AMI-studie bedroeg het **cross-over**-percentage 18,1% in de "bètablokker"-groep (18,1% van de patiënten in deze groep stopten met hun bètablokker) en 14,3% in de "geen bètablokker"-groep (14,3% van de patiënten in deze groep startte een behandeling met een bètablokker). In de ABYSS-studie was het cross-overpercentage 8,6% in de groep "stopzetting" en 2,8% in de groep "voortzetting". Het is niet uitgesloten dat die cross-overs de resultaten op de een of andere manier hebben beïnvloed.
- In de REDUCE-AMI-studie was de jaarlijkse incidentie van het primaire eindpunt in de groep zonder

bètablokker (2,5%) veel lager dan wat de onderzoekers hadden verwacht (7,2%) bij het berekenen van de grootte van de steekproef voor de studie. Dit verschil kan de weerspiegeling zijn van een populatie met een bijzonder laag risico op ongewenste events. Het is helaas ook mogelijk dat de studie hierdoor onvoldoende in staat was om een superioriteit van de bètablokkers te detecteren. Dit verlies aan **power van de studie** zou kunnen bijdragen aan de afwezigheid van een significant verschil tussen de twee groepen.

- De patiënten in de ABYSS-studie waren **zwaarder getroffen** dan die in de REDUCE-AMI-studie. Er waren meer diabetespatiënten (20,2% tegenover 14%), meer infarcten van het STEMI-type (63% tegenover 35,2%), meer coronair meertakslijden (52,3% tegenover 43,6%) en 23,4% van de patiënten had een EF tussen 40 en 50% (populatie uitgesloten van de REDUCE-AMI-studie). Die verschillen in de onderzochte populaties zouden kunnen bijdragen tot het verschil in resultaten tussen de twee studies.
- In tegenstelling tot de REDUCE-AMI-studie bevatte in de ABYSS-studie het samengesteld primair eindpunt ook ziekenhuisopnames om cardiovasculaire redenen, **een eindpunt waarvan de klinische ernst duidelijk lager is** dan die van andere harde eindpunten zoals overlijden en recidief myocardinfarct.
 - De oververtegenwoordiging van dit eindpunt binnen het samengestelde eindpunt verklaart waarschijnlijk waarom er geen non-inferioriteit van het stopzetten van de bètablokker werd vastgesteld.



Absolute risicoverschillen (met 95%-BI) tussen de twee groepen:

- primair eindpunt: 2,8% (<0,1 tot 5,5%)
- overlijden: 0,1% (-1,2 tot 1,4%)
- recidief myocardinfarct: 0,1% (-0,9 tot 1,1%)
- ziekenhuisopname om cardiovasculaire redenen: 2,3% (-0,1 tot 4,8%)

- De meeste van die ziekenhuisopnames waren om coronaire redenen (zoals angiografie, angioplastiek, angor).
- Bovendien vermeldt de studie niet wat het protocol was voor het stopzetten van de bètablokkers in de "stopzettinggroep". Daarom kan niet worden uitgesloten dat bepaalde ziekenhuisopnames (bv. ziekenhuisopnames voor angor) te wijten waren aan een rebound-effect na een te abrupte stopzetting van de bètablokker.

Commentaar van het BCFI

- Hoewel het voorschrijven van bètablokkers voor patiënten met een myocardinfarct met *verminderde EF* niet ter discussie staat in de huidige NICE- en ESC-aanbevelingen, is het langdurig gebruik van bètablokkers bij patiënten met een *bewaarde of matig gedaalde EF* minder goed onderbouwd.
- Voor de uiteenlopende resultaten van de twee studies die in deze Folia worden besproken, zijn methodologische verklaringen mogelijk (open-label, cross-overs, kenmerken van de geïncludeerde patiënten, keuze van de eindpunten in het samengestelde primaire eindpunt). Er moet ook worden opgemerkt dat de gebruikte doseringen van de bètablokkers in beide studies lager waren dan in oudere studies. De doseringen in de hier besproken studies stemmen echter overeen met de huidige praktijk.
- Op dit moment is het nog te vroeg om conclusies te trekken, maar toch is het relevant om de plaats van bètablokkers na myocardinfarct in vraag te stellen. Aangenomen mag worden dat bepaalde zeer specifieke patiëntengroepen (bv. EF \geq 50%, mild coronair lijden,...) een langdurige behandeling met bètablokkers misschien niet nodig hebben. Het is dan ook denkbaar dat bètablokkers in de toekomst niet langer systematisch tot de basisbehandeling zullen behoren van patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct. Zie voor verdere lectuur over dit onderwerp ook de editoria en commentaren over beide studies (vermeld in de bronnen van deze Folia).
- Bijkomende RCT's blijven nodig om deze hypothese te evalueren. Er zijn enkele studies lopende en de resultaten zouden binnenkort moeten verschijnen.

Bronnen

- REDUCE-AMI-studie: Yndigegn T, Lindahl B, Mars K, et al. Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2024;390(15):1372-1381. doi:10.1056/NEJMoa2401479
- ABYSS-studie: Silvain J, Cayla G, Ferrari E, et al. Beta-Blocker Interruption or Continuation after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2024;391(14):1277-1286. doi:10.1056/NEJMoa2404204
- NICE-aanbevelingen: Acute coronary syndromes. NICE Guideline (2020).
- ESC-aanbevelingen: Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes [published correction appears in *Eur Heart J.* 2024 Apr 1;45(13):1145. doi: 10.1093/eurheartj/ehad870]. *Eur Heart J.* 2023;44(38):3720-3826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191
- Editoriaal en commentaren over de studies:
 - Steg PG. Routine Beta-Blockers in Secondary Prevention - On Injured Reserve. *N Engl J Med.* 2024;390(15):1434-1436. doi:10.1056/NEJMe2402731
 - Jernberg T. Routine Beta-Blockers in Secondary Prevention - Approaching Retirement?. *N Engl J Med.* 2024;391(14):1356-1357. doi:10.1056/NEJMe2409646
 - Fleischmann K. Beta-Blockers After Myocardial Infarction. *NEJM Journal Watch*
 - Brett A. Indefinite Beta-Blocker Therapy After Myocardial Infarction? *NEJM Journal Watch*

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.