

Det er ikke dokumentert at alle skal ha livslang betablokkerbehandling etter infarkt

Asbjørn Støylen,
Dr. Med.
St. Olavs hospital og
NTNU

Takk til Jan Erik Otterstad for lån av noen slides

Evidensbasert medisin:

- Kliniske endepunktstudier
- Multisenterstudier

- Statistisk signifikans
- Klinisk relevans

Slik vi liker å tro det!

Evidensbasert medisin:

- Vi ekstrapolerer alltid fra studier!
- Skal vi kunne ekstrapolere må vi stille spørsmålene:
 - Er studiene representative for våre pasienter?
 - Hvor mange ble screenet før inklusjon?
 - Lik sykdomsdefinisjon?
 - Annen behandling lik?
 - Inklusjonskriterier lik indikasjoner?
 - Eksklusjonskriterier lik kontraindikasjoner?
 - Er risikoreduksjonen den samme for alle pasientene i studien?
 - Er risikoen høy nok til at sekundærprofylakse gir effekt?

Betydningen av risiko:

- Risiko for en hendelse 10% på et år.
- Relativ risikoreduksjon 50% (5% absolutt)
- Risiko for behandlingsrelatert hendelse 1% pr år:
 - Ved å behandle 1000 pasienter:
 - 50 færre sykdomsrelaterte hendelser (NNT 20)
 - 10 flere behandlingsrelaterte hendelser
- Risiko for en hendelse 2% på et år.
- Risikoreduksjon 50% (1% absolutt)
- Risiko for behandlingsrelatert hendelse 1% pr år:
 - Ved å behandle 1000 pasienter:
 - 10 færre sykdomsrelaterte hendelser (NNT 100)
 - 10 flere behandlingsrelaterte hendelser

Betydningen av risiko:

- Gevinsten av en behandling er avhengig av risikoen i den populasjonen vi behandler:
 - Infarktstørrelse
 - Akuttbehandling
 - Diagnosekriterier
 - Annen behandling
 - (Revaskularisering)
 - Antitrombotisk behandling/lipidsenkende behandling
 - Trening

Norwegian Timolol Trial

(New Engl J Med 1981; 304: 801-7)

- Inklusjon 7- 28 dager etter index AMI
- Totalt screening av 11 125 pasienter
- Kriterier for infarkt hos 4155
- Død før randomisering n = 508
- Ytterligere eksklusjoner, n = 1763
- Randomisert, n = 1884, (17% av alle som ble screenet, 45% av de med infarkt)

Etter Jan Erik Otterstad

Timololstudien:

- **Karakteristika:**
 - Alder 20 – 75 år, 40% > 65 år, Tidligere infarkt hos 19%
 - På betablokker 10%, AF hos 12%
 - Fremre veggs infarkt 40%, Hjertesvikt 33%
- **Oppfølging og behandling:**
 - 945 randomisert til Timolol 10 mg x 2 og 939 til placebo
 - Gjennomsnittlig oppfølging 17 (12-33) mnd
 - Etter 6 mnd hadde 85% på placebo og 85% på timolol fortsatt studiemedisin
 - Intet anført om ledsagende behandling

Etter Jan Erik Otterstad

Primært endepunkt - mortalitet

- Totalt døde 152 (16.1%) som ble randomisert til placebo og 98 (10.4%) til timolol i løpet av hele studien
- ARR = 5.7%
- RRR = 35.5%, $p < 0.001$
- NNT = 17.5

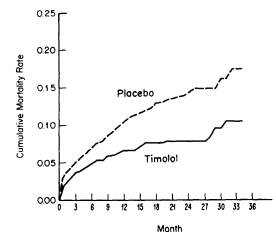


Figure 1. Life-Table Cumulated Rates of Death from All Causes.

Etter Jan Erik Otterstad

Beta blocker heart attack trial (BHAT) (Mortality)

results: JAMA 1982; 247: 1707-14)

- Inkludert 5 – 21 dager etter index infarkt (WHO)
- Alder 30 – 69 år
- Screening ikke angitt, men 16400 pas. hadde infarktdiagnosen og overlevde minst 5 dager
- Av disse ble 23% inkludert, 1916 randomisert til propranolol og 1921 til placebo
- Dose 40 mg x 4, så 60- 80 mg x 3 ut fra konsentrasjonsmålinger

Etter Jan Erik Otterstad

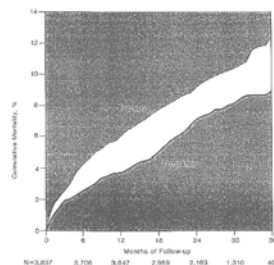
Beta blocker heart attack trial (BHAT)

- **Baseline data, n = 3837**
 - Gj. Snittsalder 55 år, Tidligere infarkt hos 14%
 - 7% på betablokker, 15% på antikoagulantia, 7% på platehemmer
 - Fremreveggsinfarkt hos 37%, Hjertesvikt hos 9%
- **Gjennomsnittlig oppfølging 25 mnd**
 - Studiemedisin gitt til 76% i begge grupper ved avslutning
 - Ledsagende ASA til 22%
 - Antikoagulantia til 9%
 - "Lipid lowering" til 3%

Etter Jan Erik Otterstad

Mortalitetsdata

- 138 (7.2%) på propranolol og 188 (9.8%) på placebo døde i løpet av studien
- ARR = 2.6%
- RRR = 27%, $p < 0.005$
- NNT = 38
- Mindre effekt ; lavere risikonivå.



Etter Jan Erik Otterstad

Disse studiene er :

- Gamle diagnostiske kriterier
- Pre trombolyse
- Uselektive betablokkere som ikke brukes mer
- Ingen stratifisering på risiko

Gothenburgh Metoprolol Trial

(Lancet 1981; oct. 17: 824-7)

- Gjennomsnittlig start 11,3 ± 0.3 timer
- Metoprolol 7.5 – 15 mg ble gitt i.v. (eller placebo), så 50 mg p.o. etter 15 min, og deretter 100 mg x 2
- 2619 pas. oppfylte kriteriene for AMI ved ankomst, 1395 (56%) ble inkludert, 697 randomisert til placebo og 698 til metoprolol

Etter Jan Erik Otterstad

Gøteborgstudien:

- Aldersgrenser 40-74 år, gj.sn. alder 60 (± SEM 0.3) år
- Tidligere infarkt hos 22%, (Svikt?)
- 25% på betablokkere
- Oppfølging til død eller 90 dager
- Fortsatt på studiemedisin ved avslutning: 81%

Effekt på dødelighet

- 62 dødsfall med placebo (8.9%) og 40 med metoprolol (5.7%)
- ARR = 3.3%
- RRR = 36%, $p < 0.024$
- NNT = 32

- Vanskelig å se noen effekt av akuttbeh.
- Kun 3 måneders oppfølging, ingen argument for livslang beh.

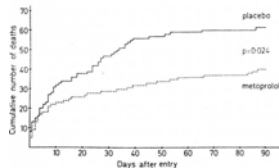


Fig. 1—Cumulative number of deaths in all patients randomly allocated to treatment with metoprolol and placebo. p value is calculated according to Mantel-Haenszel.

Delvis etter Jan Erik Otterstad

Stockholmstudien:

- 301 pasienter; 147 randomisert til placebo, 154 til metoprolol 100 mg x 2.
- Stratifisert på infarktstørrelse
- Follow up 36 måneder.
- 31 (29) dødsfall på placebo vs. 25 (20) på metoprolol (NS)
- Post hoc analyse: sign. reduksjon i plutselig død i hele materialet
- Non fatale reinfarkt: 21,1 vs 11,7% ($p < 0,05$) – pre statin, uvisst hvor mange på ASA

- Store infarkter: 32% kardial død vs 12,5% på metoprolol ($p < 0.05\%$)!

Stockholmsstudien

- Seponering etter 3 år, ytterligere oppfølging i to år:
- 16 (14%) dødsfall i placebogruppen, 31 (24%) i metoprololgruppen.
- Seponering av betablokker en uavhengig risikofaktor (RR 2.1, $p < 0,05$).

- Ikke subgruppeanalyse!

CAPRICORN - fra "moderne tid" på selekterte pas.

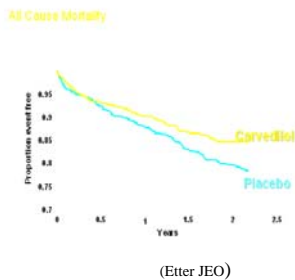
- Carvedilol eller placebo ble gitt i tillegg til ASA og ACE-hemmere 3 - 21 dager etter infarkt-debut
- 46% hadde blitt behandlet med reperfusjon
- Alle skulle ha VV EF% < 40%
- Gjennomsnittlig oppfølging 16 mnd.
- 98% på ACEI, 86% på ASA

- Lancet 2001; 357: 1385-90

Etter Jan Erik Otterstad

Capricorn

- Ingen forskjell i primært endepkt (komb død og hospitalisering for svikt)
- Reduksjon i total død: 12 vs 15% (p=0.03)



Akuttbehandling – hjelper det å stå på betablokker ved neste iskemiske episode

- MIAMI iv.metoprolol < 24 t etter onset av mulig AMI (1985) 15 mg i.v. deretter p.o. 200 mg/dag:
 - 2901 placebo, 2877 metoprolol; follow up 15 dager
 - 142 dødsfall vs. 123 på beh. (NS), ved behandling < 7 timer reduksjon fra 74% definitive inf til 70%
 - Post hoc signifikant reduksjon i høyrisikogruppen
 - 1 års mortalitet 10,7% vs 10,6%

ISIS 1:

- I.v atenolol < 12 timer etter onset av suspekt AMI.
- Atenolol 5 + 5 mg iv fulgt av p.o. 100 mg/dag, oppfølging 7 dager
- 8037 pasienter på atenolol, 7990 på placebo
- Totaldødelighet 317 vs 367, all forskjellen første døgn
- Vaskulær død: 315 (3,89%) vs 365 (4,57%), relativ risikoreduksjon 15%.(p<0,05, 95% CI 1% - 27%)

Akutte effekter?

- Disse studiene er:
 - Pre trombolyse
 - Usikkert hvor mange på ASA
 - Ingen på statin
- Hvor mye effekt henter vi ut hos dagens pasienter?

Guidelines:

Kvalitetsutvalget presiserer:

Retningslinjer er råd, ikke regler.

Disse retningslinjer er ment som en støtte for legers kliniske beslutninger angående utredning og behandling. De beskriver flere mulige fremgangsmåter, som vil være passende for de fleste pasienter under de fleste omstendigheter. Bedømmelse og behandling av den enkelte pasient må gjøres av legen og pasienten i lys av den aktuelle pasients spesielle situasjon. Det vil dermed finnes situasjoner der det er akseptabelt å avvike retningslinjene.

ESC guidelines

• NSTEMI (2007):

5.5.7 Beta-blockers

Beta-blocker therapy should be initiated in all patients and maintained indefinitely in the case of reduced LV function, with or without symptoms of heart failure, unless formal contraindications exist. In other patients, beta-blockers may be useful, but evidence of their long-term benefit is not established.

• STEMI (2003):

Several trials and meta-analyses have demonstrated that beta-adrenoreceptor blocking drugs reduce mortality and reinfarction by 20–25% in those who have recovered from acute myocardial infarction.^{124,128,165–200} Positive trials have been conducted with propranolol, metoprolol, timolol, acebutolol and carvedilol, but studies with other beta-blockers, although not significant, are compatible with a comparable effect. A meta-analysis of 82 randomized trials provides strong evidence for long-term use of beta-blockers to reduce morbidity and mortality after acute myocardial infarction even if fibrinolytic agents have been given or ACE inhibitors are co-administered.¹²⁸ The significant mortality reductions observed with betablockers in heart failure in general, further support the use of these agents after myocardial infarction. Evidence from all available studies suggests that beta-blockers should be used indefinitely in all patients who recovered from an acute myocardial infarction and without contraindications.

Referanser STEMI

124. Yusuf S, Lessem J, Jha P et al. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes: an update of randomly allocated controlled trials. *J Hypertens* 1993; 11(Suppl 4):S61-73.

128. Freemantle N, Cleland J, Young P et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318: 1730-7.

195. The Beta-Blocker Pooling Project Research Group. The Beta-Blocker Pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomized trials in post infarction patients. *Eur Heart J* 1985;9:8-16.

196. The CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.

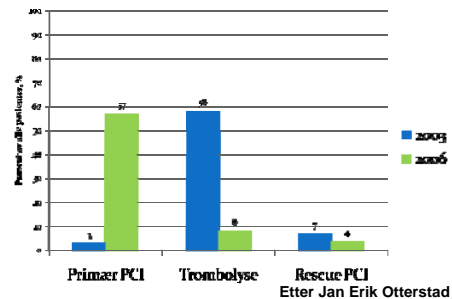
197. The CIBIS-II investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.

198. The MERIT-HF investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.

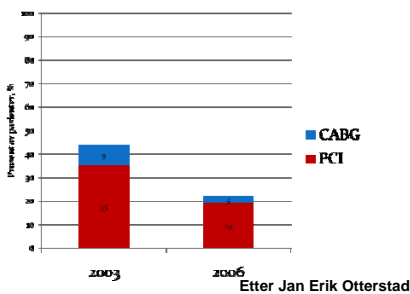
199. Olsson G, Oden A, Johansson L et al. Prognosis after withdrawal of chronic postinfarction metoprolol treatment: a 2 to 7 year follow-up. *Eur Heart J* 1988;9:365-72.

200. Pedersen TR. Six-year follow-up of the Norwegian multicenter study on timolol after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;313:1055-8.

Akuttbehandling av STEMI (%) 2003 vs 2006



Sen revaskularisering (> 12 timer – 1 år) ved STEMI (%)



Kumulativ andel (%) NSTEMI til angiografi og revaskularisering

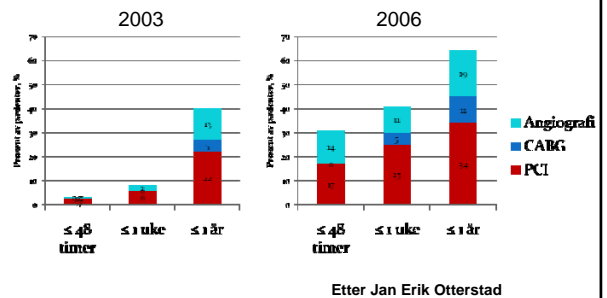


Figure 3. One-year survival curves for NSTEMI and STEMI in 2003 and 2006.

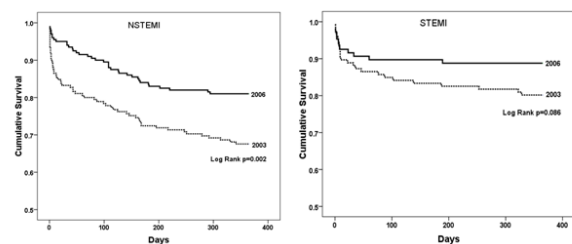


Table 4. Cumulative mortality rates during one-year follow-up.

	NSTEMI		STEMI		All AMI	
	2003 n=185	2006 n=200	2003 n=126	2006 n=107	2003 n=311	2006 n=307
30 days	31 (17%)	10 (5%)	14 (11%)	9 (8%)	45 (14%)	19 (6%)
6 months	51 (28%)	34 (17%)	21 (17%)	11 (10%)	72 (23%)	45 (15%)
One year	60 (32%)	38 (19%)	25 (20%)	12 (11%)	85 (27%)	50 (16%)

Etter Jan Erik Otterstad

Konklusjon:

- Diagnostiske kriterier er annerledes
- Behandlingen er annerledes
 - Akutt revaskularisering
 - Komplett revaskularisering
 - Sekundærprofylakse med ASA / STATIN
- Risikoen er lavere

- Livslang behandling med betablokker hos alle er ikke lenger evidensbasert!

Hvem skal ha livslang betablokkade?

- Redusert LV funksjon
- Angina / iskemi.
- Hypertensjon (?)
- Arytmier