

BETABLOCKER TREATMENT AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN REVASCULARIZED PATIENTS WITHOUT REDUCED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION (BETAMI)

John Munkhaugen, Arnhild Bakken, Vidar Ruddox, Sigrun Halvorsen, Toril Dammen, Morten W Fagerland, Kjersti H Hernæs, Nils Tore Vethe, Olaf Rødevand, Jarle Jortveit, Bjørn Bendz, Henrik Schirmer, Alf Inge Larsen, Kjell Vikenes, Terje Steigen, Rune Wiseth, Terje Pedersen, Thor Edvardsen, Jan Erik Otterstad og Dan Atar

Bakgrunn og målsetting

Kunnskapsgrunnlaget for behandling med betablokkere etter hjerteinfarkt er basert på studier fra tidlig i 1980-årene (1,2). Siden den gang har implementering av revaskularisering, innføring av høysensitive troponiner og bruk av moderne sekundærprofylakse forandret diagnostikken og bedret overlevelsen til hjerteinfarktpasienter (3,4). Gjeldende internasjonale retningslinjer stiller derfor spørsmålsteget ved effekten av betablokkere hos dagens postinfarktpasienter uten redusert venstre ventrikkels ejsjonsfraksjon (5,6). Betablokkere er billige, trygge og velprøvde medikamenter som benyttes av nesten 8 av 10 pasienter i Norge 12 måneder etter infarkt (7). Imidlertid har de velkjente og hyppig forekommende bivirkninger (1,2) som kan påvirke pasientens livskvalitet, fysiske yteevne, og etterlevelse med andre potensielt mer effektive sekundær forebyggende medikamenter. Betablokkerbehandling kan potensielt også ha negative helseøkonomiske konsekvenser knyttet til arbeidsevne og forbruk av helsetjenester.

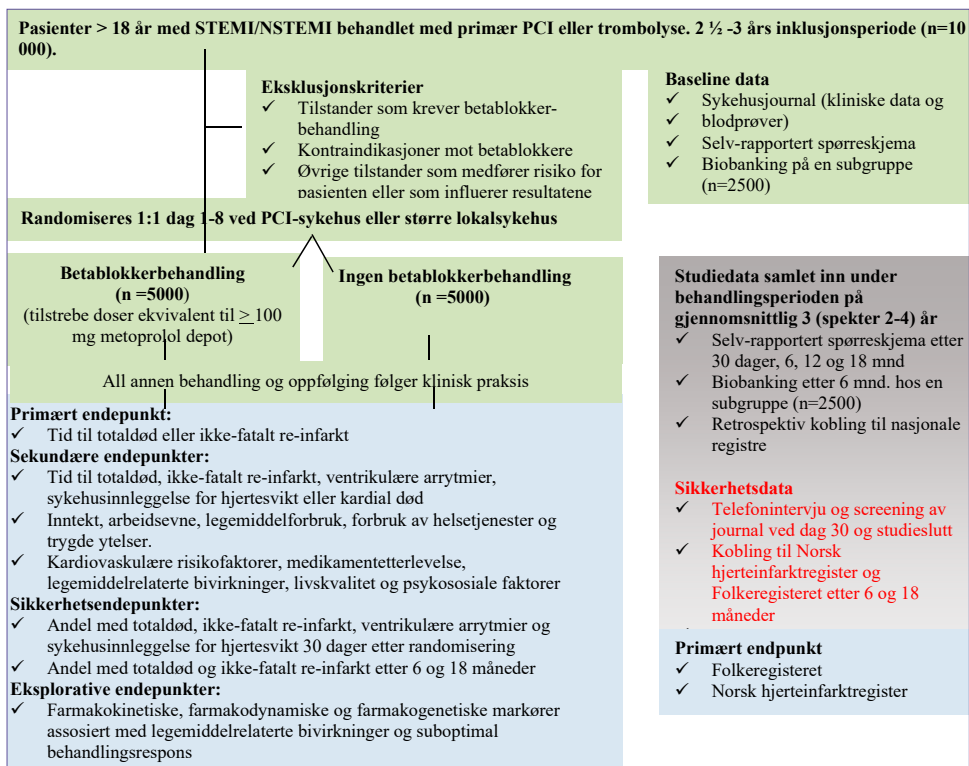
En stor og tverrfaglig prosjektgruppe med representanter fra alle PCI-sykehus i Norge har designet BETAMI-studien som vil undersøke den kliniske og helseøkonomiske effekten av betablokkerbehandling hos moderne revaskulariserte infarktpasienter

uten redusert venstre ventrikkels ejsjonsfraksjon. Studiehypotesen er at *behandling med betablokker* fortsatt har en gunstig effekt på overlevelse og forekomst av nytt hjerteinfarkt sammenlignet med *ingen betablokker*. Det er planlagt flere kliniske, psykososiale, farmakologiske og helseøkonomiske substudier.

Design, populasjon, randomisering og baselinedata

BETAMI er en prospektiv, randomisert, åpen, blindet endepunkts (PROBE) multienterstudie som vil inkludere 10 000 revaskulariserte pasienter med non-ST-elevasjons eller ST-elevasjons myokardinfarkt fra Norge. Flytdiagram, studiedata og endepunkter er illustrert i figuren. Pasienter som tidligere har benyttet betablokker, kan inkluderes så lenge de oppfyller inklusjonskriteriene. Oslo universitetssykehus er sponsor, og studien er finansiert gjennom de regionale helseforetakenes program for klinisk behandlingforskning.

Pasientene randomiseres 1:1 til betablokker eller ingen behandling i løpet av de første 8 dagene etter PCI på PCI-sykehus eller på utvalgte større lokalsykehus. Siden mange infarktpasienter overflyttes til lokalsykehus for videre behandling etter PCI, vil det være behov for informasjon fra



Figur 1. Flyttdiagram og studiedata i BETAMI.

lokalsykehusenes epikriser før pasientinkluderingen i BETAMI kan slutføres. Dette gjelder spesielt medikamentjusteringer og relevante komplikasjoner/tilstander, samt forhold som medfører at randomiserte pasienter allikevel må ekskluderes fra studien. Et eget BETAMI-informasjonsskriv, som følger epikrisen til lokalsykehus, inneholder informasjon om dette.

Forskrivning av betablokker og oppfølging etter utskrivelse fra PCI-senter

BETAMI er en pragmatisk studie som skal teste effekten av betablokkerbehandling slik den forskrives i klinisk praksis i dag. Beslutning om valg av type betablokker og dose i intervensjonsgruppen overlates til behandlende lege ved PCI- eller lokalsykehus. Metoprolol depot opp til 200 mg, bisoprolol opp til 10 mg eller carvedilol opp til 50 mg kan benyttes.

Pasientene får med seg et BETAMI-kort med kontaktinformasjon til ansvar-

lig studielege og informasjon om hvilken behandling de er randomisert til. Pasientkortet skal vises frem ved alle kontakter med primær eller spesialisthelsetjenesten i oppfølgingsperioden. De blir også sendt et informasjonsskriv til pasientenes fastlege. Disse tiltakene skal bidra til at flest mulig pasienter fortsetter i den behandlingsarmen de er randomisert til.

Studiens sikkerhetsendepunkter er vist i figuren. For å ivareta sikkerheten under oppfølgingsperiode, blir alle pasienter kontaktet per telefon etter 30 dager av studiesykepleier. Dersom telefonintervjuet avdekker at en BETAMI-pasient har vært innlagt på lokalsykehus, vil studiesykepleier ved ansvarlig PCI-sykehus innhente epikrise fra det aktuelle oppholdet. Videre skal alle sykehusinnleggelsene under oppfølgingsperioden rapporteres. BETAMI-pasientene er selv ansvarlige for å vise frem sitt pasientkort til behandlende lege ved akutt innleggelse på sykehus. Sykepleier eller lege ved behandlende sykehus skal i slike tilfeller kontakte nasjonal studieko-

ordinator og informere om innleggelsen og ettersende kopi av epikrisen etter endt sykehusopphold.

Pasientene får også tilsendt et spørreskjema om livsstil, medikamentetterlevelse, bivirkninger og oppfølging i primær eller spesialisthelsetjenesten hver 6. måned gjennom oppfølgingsperioden. Ved studie-slutt vil vi koble pasientdata fra BETAMI til et stort antall norske registre som vil gi kunnskap om kardiovaskulære hendelser, medikamentetterlevelse, inntekt, arbeids-evne, stønader og forbruk av helsetjenester.

Endepunkter og statistikk

Alle BETAMI-pasienter følges opp i minimum 2 år etter randomisering. Studien er styrkeberegnet til å kunne påvise en forskjell i insidens av det primære endepunktet *total død og ikke-fatalt re-infarkt* på 2 % (11 % vs. 9 %) ila. en gjennomsnittlig oppfølgingsperiode på 3 år. Ved å inkludere 10 000 pasienter har man også tatt høyde for overkrysning mellom behandlingsarmene og endringer i insidens av nye hjerteinfarkt. Statistiske analyser vil bli utført i henhold til «intention to treat»-prinsippet. En forhånds-definert per-protokollanalyse (pasienter som virkelig fikk behandling med betablokkere eller ikke) vil også bli utført. De viktigste sekundære og eksplorative endepunktene er vist i figuren.

Forventet studievarighet og status per desember 2018

Ca. 12 500 pasienter gjennomgår akutt hjerteinfarkt i Norge. Omtrent 2/3 av de disse behandles med PCI eller trombolyse og er således teoretisk kvalifisert for deltagelse. Basert på studiens inklusjons- og eksklusjonskriterier antar vi at det er mulig å inkludere 10 000 pasienter over en periode på 2½-3 år. I så fall vil hovedresultatene kunne foreligge i 2023. De første pasientene ble inkludert i oktober 2018, og inklusjonsprosessen har så langt fungert tilfredsstillende.

Skandinavisk samarbeid

Det er planlagt et nært skandinavisk samarbeid og felles analyser med data fra BETAMI og tilsvarende studier fra Danmark og Sverige. REDUCE-SWEDEHEART-studien i Sverige ble påbegynt 9. september 2017 og

har et sammenlignbart design som BETAMI. De har planlagt å inkludere 7000 pasienter. En tilsvarende dansk studie (DANBLOCK) fikk nylig tildelt finansiering og skal etter planen starte opp første halvdel av 2019. Til sammen vil de 3 studiene ha tilstrekkelig statistisk styrke til å også påvise en eventuell effekt av betablokkere på total død.

Konklusjon

BETAMI planlegges til å bli den største ikke-industrisponsede randomiserte hjertestudien som noen gang er gjennomført i Norge. Resultatene blir veiledende for behandling med betablokkere hos revaskulariserte post-infarctpasienter uten redusert venstre ventrikkel ejectivesjonsfraksjon de neste ti-årene. Vi er svært takknemlig for hjelp fra landets lokalsykehus, avtalespesialister og fastleger til gjennomføringen. Leger og annet helsepersonell er velkomne til å kontakte studieledelsen eller nasjonal koordinator, Arnhild Bakken. Detaljert informasjon finnes på www.betami.org.

Referanser

1. Pedersen TR. The Norwegian Multicenter Study of Timolol after Myocardial Infarction. *Circulation*. 1983 ;67: 149-53.
2. Beta-Blocker Heart Attack (BHAT) Trial. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. Mortality results. *JAMA*. 1982; 247: 1707-1714.
3. Fox, KA, Steg, PG, Eagle, KA, et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *JAMA*. 2007; 297: 1892-1900.
4. Hall, M, Dondo, TB, Yan, AT, et al. Association of clinical factors and therapeutic strategies with improvements in survival following non-ST-elevation myocardial infarction, 2003-2013. *JAMA*. 2016; 316: 1073-1082.
5. Ibanez, B, James, S, Agewall, S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018; 39: 119-177.
6. Roffi, M, Patrono, C, Collet, JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2016; 37: 267-315.
7. Halvorsen, S, Jortveit, J, Hasvold, P, et al. Initiation of and long-term adherence to secondary preventive drugs after acute myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016; 16: 115