

Anesthésie

Vincent PIRIOU
(Lyon)

***Place de la revascularisation coronarienne
avant une intervention chirurgicale***

ARTICLE DU MOIS

Existe-t-il une indication de revascularisation myocardique prophylactique en préopératoire ?

Is there a need for preoperative prophylactic myocardial revascularization?

V. Piriou¹, E. Marret²

¹ Service d'anesthésie-réanimation, centre hospitalier Lyon-Sud, Université Claude-Bernard Lyon1, EA 1896, 69495 Pierre-Bénite cedex, France

² Service d'anesthésie-réanimation, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

Disponible sur internet le 05 septembre 2007

● *L'étude DECREASE II et l'étude DECREASE V*

Poldermans D, Bax JJ, Schouten O, Neskovic AN, Paelinck B, Rocci G, et al.

Should major vascular surgery be delayed because of preoperative cardiac testing in intermediate-risk patients receiving beta-blocker therapy with tight heart rate control?

J Am Coll Cardiol 2006;48:964–9

Poldermans D, Schouten O, Vidakovic R, et al., for the DECREASE Study Group

A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: the DECREASE-V pilot study
J Am Coll Cardiol 2007;49:1763–9

La prise en charge préopératoire des patients à risque cardiaque demeure une question d'actualité en 2007. A la fin des années 90, la stratégie proposée chez ces patients consistait en la réalisation d'un test d'effort cardiaque non invasif suivie, en cas de mise en évidence d'une ischémie myocardique, d'une coronarographie [1]. Le patient revenait alors vers l'anesthésiste avec un stent endocoronaire ou un pontage aorto-coronaire (PAC). A l'inverse, c'est-à-dire en cas de test d'effort cardiaque négatif ou de coronarographie ne nécessitant de geste de revascularisation, le patient était alors considéré avec un faible risque de complications cardiovasculaires et dans la plupart des cas, le patient ne recevait pas de traitement. Cette attitude était basée sur plusieurs études, dont notamment l'étude CASS qui avait

montré le bénéfice important d'une revascularisation par PAC par rapport à un traitement médical chez des patients à risque et opérés, dans un deuxième temps, d'une chirurgie non cardiaque [2]. Pour la chirurgie vasculaire, le bénéfice observé apparaissait majeur avec une diminution du risque d'infarctus du myocarde (IDM) périopératoire passant de 8,5 % à 0,6 %. Cette hypothèse était confirmée par la suite par l'étude BARI qui avait pour but de comparer une stratégie de revascularisation (PAC ou angioplastie) à un traitement médical bien conduit [3]. Les données pour la période périopératoire étaient cependant issues d'analyses de sous-groupes de patients et n'apportaient donc qu'une réponse indirecte sur l'intérêt d'une revascularisation préopératoire. En effet, les études CASS [2] et BARI [3] avaient pour but initial d'évaluer les effets sur le moyen terme d'un traitement médical versus une revascularisation chez des patients coronariens initialement non prévus pour une chirurgie, il n'y avait pas de stratégie d'optimisation du traitement médical dans le but de protéger ces patients face à un événement cardiaque périopératoire. Dans ces deux études, le délai moyen entre la revascularisation préopératoire et l'intervention de chirurgie cardiaque était très long, quatre et deux ans et demi respectivement. De plus, cette approche interventionnelle ne résolvait pas tous les problèmes : un certain nombre de patients faisait un infarctus du myocarde post-opératoire, malgré un test d'effort négatif [4] et à l'inverse, d'autres allaient aussi présenter une complication cardiovasculaire, malgré une revascularisation myocardique, du fait par exemple d'une thrombose de stent [5].

Depuis ces deux études, la littérature médicale a démontré l'efficacité d'une autre stratégie basée sur l'introduction de médicaments cardiovasculaires avant une chirurgie non cardiaque. Un certain nombre d'études ont montré qu'un

Adresses e-mail : piriou@univ-lyon1.fr (V. Piriou),
vincent.piriou@chu-lyon.fr (E. Marret).

traitement médical optimisé pouvait diminuer le risque de complications cardiovasculaires périopératoires. Ce traitement médical est basé sur l'administration de β -bloquant [6], et probablement de statine [7] ; les antiplaquetaires n'ayant pas encore fait la preuve de leur efficacité dans la période périopératoire en dehors de la chirurgie cardiaque [8].

À la lumière de ces données, Poldermans et al. [10,11] ont publié deux essais afin de répondre à la question actuelle suivante : une revascularisation myocardique préopératoire (approche interventionnelle) va-t-elle apporter un bénéfice par rapport à un traitement médical optimisé (approche médicamenteuse) ? Cette question a été alors posée dans deux populations de patients opérés d'une chirurgie vasculaire, qui représente une catégorie de chirurgie à risque de complications cardiovasculaires : chez des patients considérés à risque intermédiaire (étude DECREASE II) [10] ou à risque élevé (étude DECREASE V) [11].

Dans l'étude DECREASE II, 1476 patients opérés d'une chirurgie de l'aorte ou des artères des membres inférieurs ont été évalués [10]. Parmi ces patients, 770 ont été considérés lors de la consultation préopératoire comme présentant un risque intermédiaire de complications cardiaques du fait de la présence d'un ou de deux facteurs de risque (âge > 70 ans, antécédent d'angor, antécédent d'insuffisance cardiaque, diabète, insuffisance rénale (créatinine plasmatique > 160 $\mu\text{mol/l}$), ou antécédent d'AVC ou AIT). Ces 770 patients ont tous bénéficié d'un traitement médical, comportant un β -bloquant titré pour obtenir un objectif de fréquence cardiaque entre 60 et 65 b/min avant la chirurgie, une statine (42 %), de l'aspirine (45 %) et des IEC (32 %). Les patients ont été randomisés en deux groupes : un groupe, directement opéré de sa chirurgie vasculaire ($n=384$), et un deuxième groupe bénéficiant d'une consultation de cardiologie avec un test d'effort ($n=386$), et en fonction des résultats, suivie d'une revascularisation par PAC ou par angioplastie coronaire. Les résultats montrent que la revascularisation préopératoire n'a pas modifié la mortalité à j30 (3,9 % vs 2,1 % sans test d'effort préopératoire) ou le risque d'IDM postopératoire (1,8 % versus 1,3 % sans test d'effort préopératoire). La consultation de cardiologie et la réalisation des tests d'efforts ont juste retardé la chirurgie vasculaire de trois semaines. Dans ce même groupe, 34 patients ont nécessité une coronarographie du fait d'une ischémie étendue lors du test d'effort et seulement 12 ont bénéficié d'une revascularisation myocardique. Finalement, l'analyse de l'ensemble des patients a permis de montrer que l'obtention d'une fréquence cardiaque inférieure à 65 b/min avant la chirurgie était associée à une diminution significative et de 75 % du risque d'infarctus du myocarde et de décès postopératoires.

Dans l'essai DECREASE V, publiée en mai 2007, la même question était posée, mais chez des patients de chirurgie vasculaire avec une probabilité très élevée de complications cardiovasculaires, c'est-à-dire des patients qui cumulaient au moins trois facteurs de risque ou plus et avec une ischémie

sévère lors des examens de stress (échocardiographie à la dobutamine avec cinq segments ischémiques ou plus, ou scintigraphie myocardique avec trois segments ischémiques ou plus) [11]. Sur les 1880 patients programmés pour une chirurgie des artères, 430 ont présenté trois facteurs de risque ou plus, et 101 ont été inclus en raison d'une échographie à la dobutamine objectivant une ischémie étendue. Ces 101 patients ont tous été traités par des β -bloquants titrés sur la fréquence cardiaque (objectif à 55-60 b/min), et randomisés en deux groupes : un groupe non revascularisé mais avec un traitement médical cardiovasculaire optimisé ($n=52$), et un groupe revascularisé ($n=49$) en préopératoire de façon prophylactique, par PAC ($n=17$) ou angioplastie coronaire ($n=32$ dont 30 patients avec un stent pharmacoactif !). Une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 35 % était observée chez 43 % des patients. À signaler que les antiplaquetaires (aspirine et clopidogrel) ont été poursuivis en périopératoire chez les patients ayant bénéficié d'une angioplastie préopératoire, sans augmentation des besoins transfusionnels. Trois patients du groupe revascularisé sont décédés avant la chirurgie vasculaire (2 de rupture de l'anévrisme de l'aorte qui devait être opéré, un d'un IDM). Chez ces patients à haut risque, il n'y avait pas de différence significative, ni pour la mortalité (22 % versus 11 % à 30 jours), ni pour la survenue d'un IDM entre les deux groupes (43 versus 33 % à 30 jours et 49 versus 44 % à 1 an pour les groupes revascularisé et non revascularisé respectivement). La revascularisation myocardique préopératoire avait, en revanche, retardé la chirurgie de 30 jours.

Fin 2005, l'étude CARP (*coronary artery revascularisation prophylaxis*) avait montré des résultats similaires [12]. Cent dix patients de chirurgie vasculaire, avec une coronaropathie stabilisée par un traitement médical optimisé, avaient été randomisés, sans montrer de bénéfice à une revascularisation préopératoire. Cependant, dans cette étude, les patients à haut risque (c'est-à-dire les patients présentant une fraction d'éjection abaissée, une sténose aortique sévère ou une atteinte du tronc commun gauche) avaient été exclus.

Ces études montrent les limites des stratégies préopératoires impliquant des examens de stress préopératoires suivies d'une revascularisation pour la protection des patients, face à une stratégie de traitement médical bien conduit. Dans une étude rétrospective, Boersma et al. [13] ont montré que les β -bloquants ont une efficacité d'autant plus importante que les patients cumulent les facteurs de risque, et ce jusqu'à une certaine limite (3 facteurs de risque cliniques avec une échocardiographie de stress positive sur cinq segments ou plus) pour laquelle, les complications périopératoires sont fréquentes, que le patient reçoive ou non des β -bloquants. L'étude DECREASE V nous montre qu'une revascularisation préopératoire chez ce groupe de patients à risque, malgré un traitement efficace, ne résout pas le problème [11]. Le risque de complication reste élevé, que les patients soient revascularisés ou non. Cependant, l'essai DECREASE V est une étude pilote qui n'a probable-

ment pas la puissance suffisante pour montrer que les deux attitudes sont équivalentes, et dont l'utilisation de stent pharmacoactif aussi fréquente en limite la portée au vue des recommandations actuelles [14,15]. Les auteurs de DECREASE V ont calculé, sur la base de leurs résultats, que pour démontrer que la revascularisation myocardique diminue le risque de 20 %, 300 patients seraient nécessaires par groupe. Ceci représente une étude qui devrait inclure 9000 patients, dont au moins 2000 avec trois facteurs de risque ou plus.

Toutes ces études posent clairement la question de l'utilité de réaliser des examens de stress en préopératoire chez des patients présentant une coronaropathie stable. Récemment, l'étude COURAGE a montré l'inefficacité de la revascularisation par angioplastie de coronariens stables optimisés médicalement [16]. Ceci pourrait être expliqué par le fait que les plaques instables, qui sont en cause lors des infarctus du myocarde, sont moins sténosantes, et donc moins bien détectées que les plaques stables qui sont plus riches en cellules musculaires lisses [17,18]. Ceci a été confirmé par le fait que les IDM périopératoires ne surviennent que dans 50 % des cas dans les zones de sténose coronarienne détectées par l'échocardiographie de stress [19]. La prophylaxie des IDM périopératoire ne passe donc pas nécessairement par la revascularisation de sténoses coronaires stables visualisées en coronarographie, et qui ne sont pas en cause dans la pathogénie des IDM postopératoires. L'étude DECREASE V pose donc la question de la stratégie optimale à offrir chez ces patients, puisque les complications périopératoires demeurent très élevées chez ces patients à haut risque, malgré un traitement médical optimal, qu'ils soient revascularisés ou non. D'autres stratégies médicales devraient pouvoir être évaluées, de façon complémentaire aux β -bloquants chez ces patients (statines, antiplaquetaires, inhibiteurs NaH, activateurs des canaux KATP, préconditionnement pharmacologique par les halogénés...). En attendant d'autres essais, l'essai DECREASE V pose le problème de l'opérabilité de ces patients à haut risque de complications postopératoires et décès [11]. En cas d'intervention semi-urgente, elle montre que la revascularisation myocardique par rapport à une approche médicamenteuse n'est pas plus efficace pour prévenir les complications postopératoires mais qu'elle entraîne un délai de la chirurgie parfois incompatible avec la pathologie pour laquelle le patient doit être opéré. En cas de chirurgie fonctionnelle, l'opérabilité du patient doit être remise en cause. Dans tous les cas, les conclusions de cette étude pilote doivent être confirmées par des études ultérieures. L'essai DECREASE II montre que les patients à risque intermédiaire peuvent être opérés sans consultation de cardiologie préopératoire, pourvu qu'ils reçoivent un traitement médical optimisé, les anesthésistes pouvant tout à fait prescrire le traitement protecteur par β -bloquant. Finalement, ces deux études sont très importantes, car elles permettent de nuancer les recommandations ACC/AHA [9], qui proposaient de réaliser largement des examens de stress myocardique en préopératoire qui, à la lumière de ces travaux, ne semblent pas toujours justifiés.

RÉFÉRENCES

- [1] Sirieix D, Lamonerie-Alvarez L, Olivier P, Souron V, Baron JF. Evaluation du risque cardiovasculaire périopératoire en chirurgie non cardiaque. *Ann Fr Anesth Reanim* 1998;17:1225–31.
- [2] Eagle KA, Rihal CS, Mickel MC, Holmes DR, Foster ED, Gersh BJ. Cardiac risk of noncardiac surgery: influence of coronary disease and type of surgery in 3368 operations. CASS Investigators and University of Michigan Heart Care Program. *Coronary Artery Surgery Study. Circulation* 1997;96:1882–7.
- [3] Hassan SA, Hlatky MA, Boothroyd DB, Winston C, Mark DB, Brooks MM, et al. Outcomes of noncardiac surgery after coronary bypass surgery or coronary angioplasty in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Am J Med* 2001;110:260–6.
- [4] Raux M, Godet G, Fine E, Isnard R. Evaluation du risque cardiaque avant chirurgie programme par l'échocardiographie dobutamine. *Ann Fr Anesth Reanim* 2006;25:386–96.
- [5] Marcucci C, Chassot PG, Gardaz JP, Magnusson L, Ris HB, Delabays A, et al. Fatal myocardial infarction after lung resection in a patient with prophylactic preoperative coronary stenting. *Br J Anaesth* 2004;92:743–7.
- [6] Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE, et al. ACC/AHA 2006 guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: focused update on perioperative beta-blocker therapy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society for Vascular Medicine and Biology. *Circulation* 2006;113:2662–74.
- [7] Kapoor AS, Kanji H, Buckingham J, Devereaux PJ, McAlister FA. Strength of evidence for perioperative use of statins to reduce cardiovascular risk: systematic review of controlled studies. *Br Med J* 2006;333:1149.
- [8] Mantz J, Samama CM. Essai national STRATAGEM : la mobilisation de tous est indispensable ! *Ann Fr Anesth Reanim* 2006;25:133–4.
- [9] Eagle KA, Berger PB, Calkins H, Chaitman BR, Ewy GA, Fleischmann KE, et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *J Am Coll Cardiol* 2002;39:542–53.
- [10] Poldermans D, Bax JJ, Schouten O, Neskovic AN, Paelinck B, Rocci G, et al. Should major vascular surgery be delayed because of preoperative cardiac testing in intermediate-risk patients receiving beta-blocker therapy with tight heart rate control? *J Am Coll Cardiol* 2006;48:964–9.
- [11] Poldermans D, Schouten O, Vidakovic R, et al., for the DECREASE Study Group. A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: the DECREASE-V pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1763–9.
- [12] McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2795–804.
- [13] Boersma E, Poldermans D, Bax JJ, Steyerberg EW, Thomson IR, Banga JD, et al. Predictors of cardiac events after major vascular surgery: Role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and beta-blocker therapy. *JAMA* 2001;285:1865–73.

- [14] Albaladejo P, Marret E, Piriou V, Samama CM. Gestion du traitement antiplaquettaire oral chez les patients porteurs d'endoprothèses coronaires. *Ann Fr Anesth Reanim* 2006;25:796–8.
- [15] Albaladejo P, Marret E, Piriou V, Samama CM. Gestion du traitement antiplaquettaire oral chez les patients porteurs d'endoprothèses coronaires [Editorial]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2006;25:686.
- [16] Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503–16.
- [17] Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies. *Circulation* 2003;108:1664–72.
- [18] Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988;78:1157–66.
- [19] Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Kliffen M, van Urk H, van de Ven L, et al. Correlation of location of acute myocardial infarct after noncardiac vascular surgery with preoperative dobutamine echocardiographic findings. *Am J Cardiol* 2001;88:1413–4.

POISEd to change the guidelines on perioperative use of beta blockers?

Orlando, FL -A landmark trial presented at the **American Heart Association (AHA) 2007 Scientific**

Sessions of the continued-release (CR) beta blocker **metoprolol** (Toprol XL, AstraZeneca) in patients undergoing noncardiac surgery has shown that although the drug reduced the risk of MI, it increased the risk of severe stroke and overall death. The **POISE** study suggests that for every 1000 patients treated, metoprolol CR would prevent 15 MIs, but there would be an excess of eight deaths and five severe disabling strokes.

Lead investigator of the late-breaking study, **Dr Philip J Devereaux** (McMaster University, Hamilton, ON), said that physicians should weigh the potential risks and benefits before deciding whether to use beta blockers perioperatively. He admitted to **heartwire** that his team was unable to pinpoint who would be at risk and who would benefit from perioperative beta-blocker use at this stage, but added, "I certainly would not recommend it to my mother." A discussant of the study, **Dr Judith Hochman** Cardiovascular Clinical, Research Center at the York University School of Medicine), said, "POISE is the first robust randomized trial to look at this subject." She added that **American College of Cardiology (ACC)/AHA** guidelines for beta-blocker use in noncardiac surgery are based on previous studies that were inconclusive and small and showed conflicting results. "I believe POISE will change practice. In my opinion, beta-blocker therapy should not be initiated perioperatively as routine therapy to reduce cardiac events," she stated.

POISE divides experts

Other experts agreed with Hochman. **Dr Mariell Jessup** (University of Pennsylvania, Philadelphia) told **heartwire** that "the POISE trial was very surprising, because people routinely use beta blockers in the noncardiac-surgery setting. I think I'd really give pause in this general population of just routinely giving beta blockers, which has been the recommendation. I think this is potentially going to change the guidelines. It's really big news. Very unexpected." Chair of the AHA Scientific Sessions program committee, **Dr Gordon Tomaselli** (Johns Hopkins University, Baltimore, MD), said that "unless someone comes in on a beta blocker, I don't think you can increase the level of assurance that this is the right thing to do based on this trial."

The POISE trial was very surprising. It's really big

However, others were concerned that people would take these results to mean that they should not use beta blockers perioperatively at all.

"That would be premature.

There are national practice guidelines on this," Dr Raymond Gibbons (Mayo Clinic, Rochester,

MN) told heartwire. Gibbons is troubled about a number of issues related to the POISE trial. "I'm worried about titration going in, the dose selection, and the parameters to discontinue the drug, and I believe they will have to provide details about the deaths."

Dr Roger Blumenthal (Johns Hopkins University) concurred: "Perhaps they gave too high a dose two hours beforehand and within six hours after surgery, particularly in susceptible people. It will be interesting to see what post hoc analysis shows. This may dim enthusiasm for giving beta blockers to everyone who undergoes surgery, but people with known risk factors—for example, those with known vascular disease and a positive stress test—will still benefit."

The moderator of the Forum on **theheart.org**, **Dr Melissa Walton-Shirley** (TJ Samson Community Hospital, Glasgow, KY), said that "the take-home message from this study is clearly that we should not treat these patients to the point of hypotension."

Despite her overall conclusion, Hochman also stressed that there was much information still to be gleaned from POISE that might shed more light on the issues involved.

Ying and yang: MIs down, strokes up

By way of background, Devereaux explained that 100 million adults worldwide undergo noncardiac surgery annually, and one million of these suffer a major perioperative cardiovascular event. The 2006 ACC/AHA guidelines for beta blocker use in noncardiac surgery suggest that beta blockers be started before elective surgery— particularly in high-risk patients—with the dose titrated to achieve a resting heart rate between 50 and 60 bpm. POISE randomized 8351 patients 45 years or older undergoing noncardiac surgery with or at risk of atherosclerotic disease. Patients had to have a history of coronary artery disease, peripheral artery disease, stroke, or congestive heart failure within the last three years; be undergoing major vascular surgery; or have three of the following seven risk factors: undergoing high-risk surgery, having a history of CHF, having diabetes mellitus, having renal insufficiency, being 70 years of age or older, having a history of transient ischemic attack, or undergoing urgent/emergent surgery.

Patients were recruited from 193 centers in 23 countries and randomized to receive either metoprolol CR or placebo started two to four hours preoperatively and continued for 30 days. The dose of metoprolol given was 100 mg in the preoperative period, 100 mg in the six-hour postoperative period, 200 mg 12 hours later, and 200 mg daily thereafter out to 30 days. Doses were not titrated, and the drug was stopped only if blood pressure dipped below 100 mm Hg.

The primary outcome was a composite outcome of cardiovascular death, nonfatal MI, and nonfatal cardiac arrest at 30 days after randomization. Secondary outcomes included total mortality, cardiovascular death, MI, cardiac revascularization, clinically significant atrial

fibrillation, clinically significant bradycardia, clinically significant hypotension, and stroke. "The cumulative evidence of POISE suggests a clear reduction in MI and a decrease in coronary revascularization and **atrial fibrillation**, but an accompanying increase in death and stroke and an increase in hypotension and bradycardia," said Devereaux. He noted that the reduction in MI with metoprolol drove the reduction in the primary outcome and that most people who suffered an MI had one in the first few days after surgery. The majority of strokes also occurred in these first few postoperative days, "and stroke was a strong determinant of death," he noted, with a hazard ratio (HR) of 12.74. Clinical hypotension was another robust indicator of mortality, with a HR of 4.32. There were also twice as many deaths in metoprolol-treated patients who had sepsis or infection as in those with sepsis who received placebo.

Primary outcome and major secondary outcomes

Outcome	Metoprolol (n=4174), n (%)	Placebo (n=4177), n (%)	Hazard ratio	p
Primary composite	243 (5.8)	290 (6.9)	0.83	0.04
Nonfatal MI	151 (3.6)	215 (5.1)	0.70	0.0007
Total mortality	129 (3.1)	97 (2.3)	1.33	0.03
Stroke	41 (1.0)	19 (0.5)	2.17	0.005

Secondary outcomes

Outcome	Metoprolol (n=4174), n (%)	Placebo (n=4177), n (%)	Hazard ratio	p
Revascularization	11 (0.3)	27 (0.6)	0.41	0.01
Atrial fibrillation	91 (2.2)	120 (2.9)	0.76	0.04
Significant hypotension	626 (15.0)	404 (9.7)	1.55	<0.0001
Significant bradycardia	274 (6.6)	101 (2.4)	2.71	<0.0001

Results do not apply to those already on beta blockers

Hochman said it is important to clarify that these results do not apply to patients already taking beta blockers undergoing surgery (such patients were excluded from POISE) or to patients in whom a physician had planned to prescribe a beta blocker within 30 days of surgery.

Jessup stressed this too: "It doesn't mean that we should stop beta blockers in patients who are already on them." Tomaselli concurred: "This study does not say you should stop beta

blockers in those patients if they come into surgery on them. In fact, I would say that is absolutely the wrong thing to do."

Dose too high and titration omitted

Hochman said a number of issues still need to be addressed, including dosing and titration. The full fixed dose of metoprolol CR used in POISE is at the upper range of those used in previous trials, she said. She also stated that "perhaps a systolic pressure of a 100 mm Hg is too low for hypertensive patients, the elderly, and those with a critical carotid or coronary stenosis."

Gibbons agrees. "I need to see more details. All the issues in my mind have not been addressed. There are established national practice guidelines. Before we say they are wrong, this study needs to provide more details."

"It does not appear that there was a period of any titration of the dose, which the guidelines show is specifically called for because the serum levels of beta blockers at a given dose are very variable in a given population. And in elderly patients, we wouldn't start at this dose of 100 mg. The titration issue needs to be addressed; this is supported by the heart rates recorded," he continued.

Hypotension allowed to spiral

Gibbons also pointed out that "they only stopped beta blockers for a BP of less than 100 mm Hg—most of us would view that criteria as not strict enough in an elderly patient with [transient ischemic attack] TIA. I would argue that the threshold for stopping the drug should be higher; they are going to get in trouble."

More details about the deaths are also needed, he noted. "If the deaths are related to hypotension, because the drug was continued and then led to a stroke, that raises some questions about whether the guidelines need to be changed. Also, the mortality diverged after nine days, and this raises a whole bunch of separate issues in my mind. Is it really perioperative?"

More information and more studies needed

Jessup said, "We are going to have to look at the details of the study. There was no signal as to who benefited and who did not—if they couldn't really identify a profile, it's really difficult to know who to recommend beta blockers for anymore. We'll have to see how everybody else slices and dices the patient population."

Hochman concluded: "We await information as to whether we can accurately identify those at risk for hypotension and adverse events based on baseline characteristics and hemodynamic

response to dosing. Further randomized trial data are needed. Is there a better beta-blocker dosing regimen? What about genetic polymorphisms? And are there other therapies to reduce perioperative risk, such as statins or antithrombotics?"

Related link

New ACC/AHA guidelines on perioperative CV evaluation for noncardiac surgery
[HeartWire > Cardiometabolic risk; Oct 01, 2007]