Editorials

POISE results and perioperative β -blockade

Homer Yang MD FRCPC,* W. Scott Beattie MD PhD FRCPC†

RESULTS from the Perioperative Ischemic Evaluation Trial (POISE) have recently been published.¹ Conducted in 190 hospitals in 23 different countries, with a total of 8,351 patients, it is the largest trial, by far, on the subject of perioperative β -blockade. Also worthy of note is the fact that the trial was conducted by a multi-disciplinary team. The results from POISE show that the primary endpoint, defined as non-fatal myocardial infarction (MI), cardiac death, or non-fatal cardiac arrest, was reached in 5.8% and 6.9% of the metoprolol and placebo groups, respectively, hazard ratio (HR) 0.84 [95% confidence interval (CI) 0.70–0.99], $P = 0.0399$. The incidence of MI in the metoprolol group was 4.2% and the placebo group 5.7%, HR 0.73 (95% CI 0.60–0.89), $P = 0.0017$. In fact, the reduction in primary endpoint in the β -blocker group is driven mainly by the reduction in the incidence of MI. However, the stroke rate was 1.0% and 0.5% in the metoprolol and placebo groups, respectively, HR 2.17 (1.26–3.74), $P = 0.0053$. The overall mortality was 3.1% and 2.3% in the metoprolol and placebo groups, respectively, HR 1.33 (95% CI 1.03–1.74), $P = 0.0317$. The incidence of MI is reduced by β -blockers, but at the cost of increasing the stroke rate and the overall mortality.

Elsewhere, there have been a number of editorials and letters since the publication of POISE. The purpose of the current editorial is to place the POISE results in the context of other β -blocker trials and to provide the clinician with guidance to incorporate the POISE results into their clinical practice.

POISE was conducted to fill a void in the emerging field of perioperative medicine. Perioperative β -blockade, as a prophylaxis to reduce perioperative cardiac

complications, has been an important issue for debate, especially since the publications by Mangano *et al.*² and Polderman *et al.*³ In 2006, Yang *et al.*⁴ published the Metoprolol after Vascular Surgery trial (MaVS) with 496 patients undergoing abdominal aortic, infra-inguinal, and axillo-femoral revascularization. The primary outcome occurred in 10.2% and 12.0% of the metoprolol and placebo groups, respectively, $P = 0.57$. As well, the Diabetic Postoperative Mortality and Morbidity (DIPOM)⁵ trial, with 921 diabetic patients undergoing a mixture of lower-risk surgeries, and the Perioperative Beta-Blockade (POBBLE)⁶ trial, with 103 patients undergoing infra-renal vascular surgery, did not demonstrate significant risk reductions. At the same time, the ACC/AHA guidelines committee suggested the adoption of β -blocker prophylaxis. In fact, it became a quality measure in the USA. The conflicting evidence and recommendations only served to deepen the debate.

One meta-analysis⁷ at the time showed that the evidence for prophylactic β -blockers was still inconclusive and mostly driven by the results of one study. Also, one possible reason for the differing results was the sample size. A large randomized controlled trial was needed to definitively answer the question. Expanding from MaVS, POISE was developed. POISE has shown unequivocally that prophylactic perioperative β -blockade does reduce perioperative cardiac complications, especially perioperative MI.

The increased stroke rate and overall mortality, however, is a concern. To comment on perioperative strokes, one must review previous β -blocker trials.^{4–6,8,9} Indeed, the occurrence of strokes had previously been noted, although the sample sizes were inadequate to

CAN J ANESTH 2008 / 55: 11 / pp 727–734

From the Departments of Anesthesiology, The Ottawa Hospital, University of Ottawa,* Ottawa; and the University Health Network,† University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada.

Address correspondence to: Dr. Homer Yang, Department of Anesthesiology, Room B309, The Ottawa Hospital, University of Ottawa, 1053 Carling Avenue, Ottawa, Ontario K1Y 4E9, Canada. E-mail: hyang@ottawahospital.on.ca

Competing interests: Dr. Homer Yang was a lead investigator of the POISE trial: Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371(9627): 1839–47. Dr. W. Scott Beattie was an investigator in the POISE trial.

show statistical significance. In the POISE report,¹ in addition to reporting the results, a meta-analysis including previous trials was attached showing the increased non-fatal stroke rates by perioperative β -blockers, relative risk (RR) 2.19, 1.26–3.78, $P = 0.005$, $I^2 = 0\%$. Therefore, the POISE results with a large sample size are consistent with previous trends. A preceding meta-analysis⁷ on β -blockers showed an increased incidence of hypotension requiring treatment, RR 1.27 (95% CI 1.04–1.56).⁷ The finding in POISE for hypotension is in the same range, RR 1.55 (95% CI 1.38–1.77). There has always been the increased incidence of hypotension and stroke.

Could the increased incidence of hypotension or stroke in POISE be due to the dosage of β -blockers? First, the increased incidence of hypotension and stroke rate has been reported across a variety of dosing regimens. Furthermore, in the often changing and unpredictable perioperative setting, physiological stresses would make postoperative adjustment of β -blocker dosage a necessity. In POISE, as with the other perioperative β -blocker trials, such adjustments were made. Secondly, metoprolol CR/XL provides a smooth uniform plasma concentration over 24 hr, more consistent than atenolol,¹⁰ with metoprolol CR/XL 200 mg providing the most consistent efficacy. It has also been noted that metoprolol likely has a flat dose response to plasma concentration.¹¹ Hence the dose of metoprolol CR/XL 200 mg provides the most consistent plasma concentrations while assuring adequate postoperative heart rate control. Thirdly, in acute MI, the Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial (COMITT), randomized 45,852 patients in a factorial design of metoprolol and clopidogrel¹² using the same dosage of metoprolol CR/XL as in POISE. The stroke rates were no different, 1.1% and 1.0% in the metoprolol and placebo groups, respectively, $P = 0.21$.

Beta-blockers other than metoprolol have been implicated in strokes. In the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS-II),¹³ 2,647 patients with NYHA III or IV heart failure symptoms were randomized to receive bisoprolol or placebo titrated over 11 weeks. The trial was stopped early due to a significant reduction in mortality in the bisoprolol group, 11.8% vs 17.3% in the placebo group, $P < 0.00001$. There were more admissions, however, due to strokes in the bisoprolol group (31 vs 16, $P = 0.04$). In the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA),¹⁴ the incidence of fatal and non-fatal stroke was 327 vs 422 in the amlodipine adding perindopril vs atenolol adding bendroflumethiazide arms, respectively, 0.77 (0.66–0.89),

$P = 0.0003$. In the Nordic Diltiazem Study (NORDIL),¹⁵ fatal and non-fatal stroke occurred in 159 patients in the diltiazem group and in 196 patients in the diuretic and β -blocker group [6.4 vs 7.9 events per 1,000 patient-years, 0.80 (0.65–0.99), $P = 0.04$]. The β -blockers in NORDIL included β_1 -selective blockers, non-selective blockers, and α - β blockers. In essence, strokes have been associated with β -blockers in different clinical settings and, more importantly, not necessarily due to one type or one specific β -blocker.

The only point of contention is whether titrating β -blockers preoperatively over several weeks would mitigate the increased stroke rates. As noted above, in CIBIS-II, despite slow titration of up to 11 weeks, the admission rate due to strokes in the bisoprolol group was higher.¹³ In COMITT,¹² with significant physiological stresses in early acute MI period and without titration of β -blockers, the stroke rates were not different at the same dosage as POISE. In addition, 878 (10.5%) patients in POISE¹ were emergency / urgent surgical cases, accounting for population attributed risks (PAR) of 24.4% (18.0–32.2). Such patients are well-known to be high risk and preoperative titration over several weeks would have been impossible. Thus, while it is possible, it would seem unlikely that the increased incidence of perioperative strokes by β -blockers would be mitigated merely by preoperative titration.

In the *post hoc* analysis of POISE results, predisposing factors for strokes were: a history of cerebral vascular disease and the preoperative use of clopidogrel or ticlopidine, intra- and postoperative hypotension, significant bleeding, and new onset of atrial fibrillation. We believe the emphasis should not only be on strokes, but also on perioperative, especially postoperative, anemia and hypotension. We will first examine the perioperative context of anemia, which, under most circumstances, is a result of bleeding or blood conservation strategies.

The perioperative period is a period of significant physiological trespasses: fluctuations in stress hormones,¹⁶ fluid shifts,¹⁷ coagulation, and physiological changes. Also, it is worth noting that anemia is seen frequently in the perioperative period, but less so in other settings. A recent abstract presented at the Canadian Anesthesiologists' Annual Meeting¹⁸ showed that β_1 -blocked rats are unable to maintain cerebral oxygen delivery after hemodilution, resulting in cerebral tissue hypoxia. Such hypoxia was not noted in non- β_1 -blocked rats. In acute isovolumic hemodilution, there is an inverse linear response of heart rate increase as the hemoglobin decreases.¹⁹ In perioperative β -blocker prophylaxis, however, most

dosage regimens will have an impact on the heart rate, some more than others. In POISE, the mean heart rates were 71.6 ± 12 and 78.6 ± 11.8 , $P < 0.0001$, in the metoprolol and placebo groups, respectively. The combination of patients at risk of perioperative MI, acute isovolemic hemodilution, and β -blocker prophylaxis clearly deserves further investigation.

In a setting outside of the perioperative period, the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET)²⁰ compared carvedilol 25 mg bid with metoprolol 50 mg bid in chronic heart failure patients, NYHA II–IV. The all-cause mortality was 34% and 40% in the carvedilol and metoprolol groups, respectively, HR 0.83 (0.74–0.93), $P = 0.0017$. A post-hoc analysis of the results showed that anemia, at baseline or as new onset, predisposed a patient to higher mortality.²¹ At best, the evidence is preliminary; however, perhaps perioperative β -blockade needs to be considered in the context of perioperative anemia and blood conservation strategies.

Regarding total mortality in POISE, the adjusted odds ratio of death with stroke was 18.97 (9.93–36.25), but the PAR was 8.0% (5.0–12.5). Clinically significant hypotension was more common, seen in 625 (15.0%) and 404 (9.7%) in the metoprolol and placebo groups, respectively, with a PAR of 37.3% (29.5–45.8). Although strokes are important as an outcome, hypotension, especially in the postoperative period, is likely a more important issue here. There are many causes of postoperative hypotension, and guidelines for its management should not be simply, “avoid hypoxia, and avoid hypotension!” At the very least, blood pressure is not equivalent to cardiac output; i.e., pressure is not flow. Blood pressure is a complex interaction among heart rate, rhythm, preload, afterload, and contractility. As alluded to above, there is also anemia and blood conservation. In addition, the use of postoperative epidural analgesia may lower the blood pressure and also lower mortality.²² Consequently, it is impossible to delineate from POISE all these considerations related to hypotension. Nevertheless, the issue of postoperative hypotension should bring clinicians back to basics, i.e., good clinical care in the postoperative period.

Another important cause of death noted in POISE, but often overlooked in the past, is sepsis. The combined incidence was 53/8,351 (0.63%), significantly higher than the combined incidence of fatal strokes, 19/8,351 (0.23%). The possible causes for increased sepsis were discussed in the POISE report. Since surgical site infection (SSI) was not a measured outcome in POISE, although cause of death was, the full extent of postoperative infections, including the use of pro-

phylactic antibiotics, is unknown. Perhaps future large perioperative trials should measure SSI. This is significant, in view of the current patient safety initiatives. Finally, polymorphisms in codon 389 and codon 49 have been described in the gene that encodes β_1 -receptors,²³ with Arg389 demonstrating nearly a threefold greater reduction in blood pressure in patients on metoprolol. In heart failure, Arg389 carriers demonstrated significant improvement in left ventricular ejection fraction after 1.5 years of carvedilol treatment.²⁴ These are small studies, however. In contrast, Liggett *et al.*²⁵ showed that, in 375 Afro-Americans, G-protein coupled receptor kinases desensitize β adrenergic receptors, offering a “genetic β -blockade” that improves survival in heart failure. The role of these polymorphisms in the perioperative setting is still preliminary. Nevertheless, there may be an additional dimension in our considerations for a patient’s response to perioperative β -blockers.

What can we take away from POISE? First, POISE does not advocate either for or against β -blockers; its concern is about a balance of risks and benefits. On the one hand, the incidence of perioperative strokes and overall mortality is increased with β -blockers; on the other, the incidence of perioperative MI is reduced. However, based on MaVS, DIPOM, POBBLE, and now POISE, a blanket protocol of perioperative β -blocker prophylaxis for all surgical patients is not justified. Furthermore, patients with a history of cerebrovascular accident or transient ischemic attack are at a higher risk for perioperative strokes when placed on β -blocker prophylaxis, and its use should be carefully considered. It should be emphasized that only *de novo* perioperative β -blocker prophylaxis was studied in POISE. By no means should a clinician, out of context, discontinue β -blockers prescribed preoperatively to patients for other reasons.

Secondly, during the perioperative period there are multiple and potentially conflicting considerations: anemia, blood conservation, and hypotension. These are different from some of the other settings where β -blockers are used, and POISE shows that the end effects are increased in perioperative β -blocker prophylaxis. In that context, although strokes are an important issue, hypotension and sepsis are equally important, if not more so, especially as possibly overlooked management issues in the perioperative period.

Lastly, POISE helps us to re-focus on the need for good clinical care in the postoperative period.

Acknowledgement

The world-wide anesthesia community made tremen-

dous contributions throughout the POISE study, and the Canadian contribution was especially significant. This study could not have been conducted without the considerable commitment of countless individuals. Dr. Yang sincerely acknowledges the dedication and contributions of everyone in, this, the largest perioperative trial to date.

Résultats de l'étude POISE et les β -bloquants en périopératoire

Les résultats de l'étude POISE (Perioperative Ischemic Evaluation Trial) ont récemment été publiés.¹ Menée dans 190 centres hospitaliers dans 23 pays différents, et affichant un total de 8 351 patients, cette étude est, de loin, la plus importante à avoir été entreprise au sujet des β -bloquants en périopératoire. Il est également intéressant de noter que cette étude a été menée par une équipe pluridisciplinaire. Les résultats de l'étude POISE montrent que le critère d'évaluation principal, soit un infarctus de myocarde (IM) non mortel, un décès cardiaque, ou un arrêt cardiaque non mortel, a été atteint chez 5,8 % et 6,9 % des groupes métoprolol et placebo, respectivement, avec un risque relatif (RR) de 0,84 [intervalle de confiance (IC) 95 %, 0,70–0,99], $P = 0,0399$. L'incidence d'IM dans le groupe métoprolol était de 4,2 % et, dans le groupe placebo, de 5,7 %, RR 0,73 (95 % IC 0,60–0,89), $P = 0,0017$. En fait, la réduction du critère d'évaluation principal dans le groupe β -bloquants est provoquée principalement par la réduction des incidences d'IM. Toutefois, le taux d'accident vasculaire cérébral (AVC) était de 1,0 % et 0,5 % dans les groupes métoprolol et placebo, respectivement, RR 2,17 (1,26–3,74), $P = 0,0053$. La mortalité globale était de 3,1 % et 2,3 % dans les groupes métoprolol et placebo, respectivement, RR 1,33 (IC 95 % 1,03–1,74), $P = 0,0317$. L'incidence d'IM est réduite par les β -bloquants, mais, en contre-partie, le taux d'AVC et la mortalité globale ont augmenté.

Il y a eu foison d'éditoriaux et d'articles ailleurs dans la littérature depuis la publication des résultats de l'étude POISE. L'objectif du présent éditorial est

de placer ces résultats dans le contexte d'autres études portant sur les β -bloquants et d'offrir des recommandations au clinicien quant à la manière d'intégrer les résultats de l'étude POISE dans sa pratique clinique.

L'étude POISE a été menée afin de combler les lacunes existant dans le domaine, relativement nouveau, de la médecine périopératoire. Les β -bloquants en tant que prophylaxie pour réduire les complications cardiaques périopératoires ont fait l'objet de nombreux débats, et tout particulièrement depuis la publication des articles de Mangano *et coll.*² et Polderman *et coll.*³ En 2006, Yang *et coll.*⁴ ont publié les résultats de leur étude MaVS (Metoprolol after Vascular Surgery), qui englobait 496 patients subissant différentes revascularisations, à savoir : abdominale aortique, infra-inguinale et axillo-fémorale. Le critère d'évaluation principal a été observé chez 10,2 % et 12,0 % des patients des groupes métoprolol et placebo, respectivement, $P = 0,57$. D'autres études n'ont pas non plus montré de réductions significatives des risques : nous pensons notamment à l'étude DIPOM (Diabetic Postoperative Mortality and Morbidity),⁵ qui a évalué 921 patients diabétiques subissant diverses interventions chirurgicales à faible risque, et à l'étude POBBLE (Perioperative Beta-Blockade),⁶ qui comprenait 103 patients subissant des chirurgies vasculaires infra-rénales. Dans le même temps, le comité de directives ACC/AHA suggérait l'adoption d'une prophylaxie à base de β -bloquants. En fait, cette prophylaxie est devenue une mesure de qualité des soins aux Etats-Unis. Les données probantes et recommandations contradictoires ne font, malheureusement, qu'alimenter le débat.

À ce moment-là, une méta-analyse a démontré que les données probantes recommandant l'utilisation prophylactique de β -bloquants n'étaient que peu concluantes, et s'appuyaient principalement sur les résultats d'une seule étude. En outre, la taille de l'échantillon pourrait être une des raisons expliquant les différences entre les résultats. Une étude randomisée contrôlée d'envergure était nécessaire afin de répondre sans équivoque à la question. Sur la base de l'étude MaVS, l'étude POISE a été conçue. L'étude POISE a démontré, sans doute possible, que la prophylaxie aux β -bloquants en périopératoire réduit les complications cardiaques périopératoires, et tout particulièrement l'infarctus du myocarde périopératoire.

L'incidence accrue d'AVC et de mortalité globale est néanmoins préoccupante. Afin d'expliquer les AVC périopératoires, il faut passer en revue les études précédentes portant sur les β -bloquants.^{4-6,8,9} En effet, la survenue d'AVC a été notée par le passé, bien que les tailles d'échantillon aient été inadéquates à montrer une différence statistique quelconque. Dans

l'étude POISE,¹ outre le compte-rendu des résultats, les auteurs ont ajouté une méta-analyse incluant les études précédentes, laquelle démontrait les taux accrus d'AVC non mortels avec l'utilisation de β -bloquants, risque relatif (RR) 2,19, 1,26–3,78, $P = 0,005$, $I^2 = 0\%$. Par conséquent, les résultats de l'étude POISE, couvrant une taille d'échantillon plus grande, sont compatibles avec les tendances observées précédemment.

Une méta-analyse antérieure⁷ portant sur les β -bloquants a montré une incidence accrue d'hypotension nécessitant une intervention, RR 1,27 (IC 95 % 1,04–1,56).⁷ Les résultats de l'étude POISE touchant à l'hypotension sont du même ordre, RR 1,55 (IC 95 % 1,38–1,77). En effet, l'incidence accrue d'hypotension et d'AVC a toujours été présente.

Est-il possible que cette incidence accrue d'hypotension et d'AVC dans l'étude POISE soit due à la dose de β -bloquants ? En premier lieu, l'incidence accrue d'hypotension et d'AVC a été rapportée avec une multitude de schémas posologiques. En outre, dans un environnement périopératoire à la fois imprévisible et souvent soumis aux changements, le stress physiologique pourrait avoir pour conséquence que l'ajustement de la dose de β -bloquants devienne une nécessité. Dans l'étude POISE, tout comme dans les autres études traitant de β -bloquants dans un cadre périopératoire, de tels ajustements ont été effectués. Deuxièmement, le métoprolol CR/XL permet une concentration plasmatique uniforme sur 24 h, et cette concentration est plus constante que celle obtenue avec l'aténolol,¹⁰ le métoprolol CR/XL 200 mg offrant l'efficacité la plus constante. Des études ont également démontré que le métoprolol a probablement une dose réponse neutre à la concentration plasmatique.¹¹ Ainsi, une dose de 200 mg de métoprolol CR/XL offre les concentrations plasmatiques les plus constantes tout en assurant un contrôle adéquat de la fréquence cardiaque postopératoire. Troisièmement, dans les cas d'IM aigu, l'étude COMITT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) a randomisé 45 852 patients en un plan factoriel de métoprolol et de clopidogrel¹² utilisant le même dosage de métoprolol CR/XL que l'étude POISE. Les taux d'AVC étaient similaires, soit 1,1 % et 1,0 % dans les groupes métoprolol et placebo, respectivement, $P = 0,21$.

Hormis le métoprolol, d'autres β -bloquants ont également été associés aux AVC. Dans l'étude CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study),¹³ 2 647 patients avec des symptômes d'insuffisance cardiaque NYHA de classe III ou IV ont été répartis aléatoirement en deux groupes, recevant soit du bisoprolol,

soit un placebo titré sur une période de 11 semaines. L'étude a été interrompue plus tôt que prévu en raison d'une réduction significative de la mortalité dans le groupe bisoprolol, soit 11,8 % vs 17,3 % dans le groupe placebo, $P < 0,00001$. Toutefois, il y a eu davantage d'admissions en raison d'AVC dans le groupe bisoprolol (31 vs 16, $P = 0,04$). Dans l'étude ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm),¹⁴ l'incidence d'AVC mortels et non mortels était de 327 vs 422 dans les groupes amlopidine plus périindopril vs aténolol plus bendrofluméthiazide, respectivement, 0,77 (0,66–0,89), $P = 0,0003$. Dans l'étude NORDIL (Nordic Diltiazem Study),¹⁵ les AVC mortels et non mortels sont survenus chez 159 patients dans le groupe diltiazem et chez 196 patients du groupe diurétique et β -bloquants [6,4 vs 7,9 événements par 1 000 années patient, 0,80 (0,65–0,99), $P = 0,04$]. Les β -bloquants utilisés dans l'étude NORDIL comprenaient des bloquants β_1 sélectifs, des bloquants non sélectifs, et des bloquants α - β . Essentiellement, les AVC ont été associés aux β -bloquants dans différents contextes cliniques et, plus important encore, ils n'ont pas forcément été associés à un type de β -bloquant ou à un β -bloquant spécifique.

Le seul point de discordance touche à la question de savoir si la titration préopératoire de β -bloquants sur une période de plusieurs semaines réduirait les taux accrus d'AVC. Comme nous l'avons mentionné plus haut, dans l'étude CIBIS-II, malgré une titration lente d'une durée maximale de 11 semaines, le taux d'admission pour AVC était plus élevé dans le groupe bisoprolol.¹³ Dans l'étude COMITT,¹² dans le cadre de laquelle plusieurs patients ont manifesté des stress physiologiques considérables durant la période précoce d'IM aigu et sans titration de β -bloquants, les taux d'AVC ne différaient pas de ceux observés, à dosage équivalent, dans l'étude POISE. En outre, 878 (10,5 %) patients de l'étude POISE¹ étaient des cas chirurgicaux d'urgence, ce qui explique les risques attribuables à la population (RAP) de 24,4 % (18,0–32,2). Il est bien connu que de tels patients sont à haut risque, et une titration d'une durée de plusieurs semaines aurait tout simplement été impossible. Ainsi, bien que cette hypothèse soit possible, il semble peu probable que l'incidence accrue d'AVC périopératoires dus aux β -bloquants puissent être mitigée simplement grâce à une titration préopératoire.

Dans l'analyse post-hoc des résultats de l'étude POISE, les facteurs prédisposant aux AVC étaient : des antécédents de maladie vasculaire cérébrale et l'utilisation préopératoire de clopidogrel et de ticlopidine, une hypotension per- et postopératoire, des sai-

gnements importants, et une apparition de fibrillation auriculaire. Nous pensons que l'emphase ne devrait pas être mise exclusivement sur les AVC, mais également sur l'anémie et l'hypotension périopératoires, et plus particulièrement postopératoires. En premier lieu, nous examinerons le contexte périopératoire de l'anémie, qui résulte dans la plupart des cas de saignements ou de stratégies de conservation du sang.

La période périopératoire est une période de transgressions physiologiques importantes, notamment de fluctuations des hormones de stress,¹⁶ des déplacements de fluides,¹⁷ des changements physiologiques et au niveau de la coagulation. En outre, il est important de relever que l'anémie est fréquemment observée en période périopératoire, alors que ce n'est pas le cas dans d'autres contextes. Un résumé récent présenté lors du Congrès annuel de la Société canadienne des anesthésiologistes¹⁸ a montré que des rats β_1 -bloqués ne parvenaient pas à maintenir l'apport d'oxygène cérébral après l'hémodilution, entraînant une hypoxie des tissus cérébraux. Une telle hypoxie, toutefois, n'a pas été remarquée dans le groupe de rats non β_1 -bloqués. Lors de l'hémodilution isovolémique aiguë, on observe une réponse inversement linéaire, où la fréquence cardiaque augmente proportionnellement à la réduction de l'hémoglobine.¹⁹ Dans les prophylaxies périopératoires aux β -bloquants, la plupart des schémas posologiques auront toutefois un effet sur la fréquence cardiaque, certains β -bloquants provoquant une réponse plus forte que d'autres. Dans l'étude POISE, les fréquences cardiaques moyennes étaient de $71,6 \pm 12$ et $78,6 \pm 11,8$, $P < 0,0001$, dans les groupes métoprolol et placebo, respectivement. La combinaison de trois facteurs, à savoir des patients présentant un risque d'IM périopératoire, une hémodilution isovolémique aiguë et une prophylaxie aux β -bloquants, mérite clairement d'être approfondie.

Dans un contexte hors période périopératoire, l'étude COMET (Carvedilol or Metoprolol European Trial)²⁰ a comparé l'administration de 25 mg de carvedilol deux fois par jour à celle de 50 mg de métoprolol deux fois par jour chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique, de classe II – IV de la NYHA. La mortalité toutes causes confondues était de 34 % et 40 % dans les groupes carvedilol et métoprolol, respectivement, RR 0,83 (0,74–0,93), $P = 0,0017$. Une analyse post-hoc des résultats a démontré que l'anémie, soit préexistante, soit en tant que nouvelle manifestation, prédisposait le patient à un taux de mortalité plus élevé.²¹ Dans le meilleur des cas, les données probantes sont préliminaires ; toutefois, il se peut que le rôle des β -bloquants en périopératoire doive être

examiné dans le contexte d'une anémie périopératoire et de stratégies de conservation du sang.

En ce qui a trait à la mortalité totale dans l'étude POISE, le rapport de cotes ajusté de décès avec AVC était de 18,97 (9,93–36,25), mais les RAP étaient de 8,0 % (5,0–12,5). Une hypotension significative d'un point de vue clinique était plus fréquemment observée, soit chez 625 (15,0 %) et 404 (9,7 %) patients dans les groupes métoprolol et placebo, respectivement, avec des RAP de 37,3 % (29,5–45,8). Bien que les AVC constituent un pronostic important, l'hypotension, et plus particulièrement durant la période postopératoire, constitue probablement un problème plus important ici. Il existe de nombreuses causes expliquant l'hypotension postopératoire, et les directives concernant sa prise en charge ne devraient pas se limiter à « Évitez l'hypoxie, et évitez l'hypotension ! » Pour le moins, la tension artérielle n'est pas égale au débit cardiaque : pression ne signifie pas débit. La tension artérielle est créée par une interaction complexe entre la fréquence, le rythme, la précharge, la postcharge et la contractilité myocardique. En outre, l'anémie et la conservation du sang jouent elles aussi un rôle. De plus, le recours à une analgésie péridurale postopératoire pourrait réduire la tension artérielle et aussi diminuer la mortalité.²² Par conséquent, il est tout simplement impossible de définir toutes ces considérations en rapport avec l'hypotension dans l'étude POISE. Néanmoins, la question de l'hypotension postopératoire devrait ramener les cliniciens aux bases, c'est-à-dire, à de bons soins cliniques en période postopératoire.

Le sepsis est une autre cause importante de décès observée dans l'étude POISE, mais cet état infectieux a souvent été négligé par le passé. L'incidence combinée a atteint 53/8 351 (0,63 %), soit un taux considérablement plus élevé que l'incidence combinée d'AVC mortels, de 19/8 351 (0,23 %). Les causes possibles générant une augmentation du sepsis ont été examinées dans l'étude POISE. Étant donné que l'infection du site chirurgical (ISC) n'était pas un résultat mesuré dans l'étude POISE, bien que la cause de décès l'ait été, le nombre véritable d'infections postopératoires, y compris le recours à des antibiotiques prophylactiques, est inconnue. L'ISC devrait peut-être constituer, à l'avenir, une mesure dans des études périopératoires d'envergure. Cela pourrait s'avérer important, étant donné les initiatives actuelles concernant la sécurité des patients.

Enfin, certains polymorphismes des codons 389 et 49 ont été décrits dans le gène encodant les récepteurs bêta,²³ l'Arg 389 démontrant une réduction quasi triple de la tension artérielle chez les patients traités avec

le métoprolol. Dans les cas d'insuffisance cardiaque, les porteurs d'Arg 389 ont montré une amélioration significative de la fraction d'éjection du ventricule gauche un an et demi après le traitement au carvedilol.²⁴ Cependant, ces études ne sont que de portée limitée. Par contre, Liggett *et coll.*²⁵ ont montré que chez 375 Afro-Américains, les kinases du récepteur couplé à la protéine G désensibilisaient les récepteurs β -adrénergiques, provoquant ainsi un « β blocage génétique » qui améliore la survie dans les cas d'insuffisance cardiaque. Le rôle de ces polymorphismes dans un contexte périopératoire est encore préliminaire. Néanmoins, il se pourrait qu'il y ait une dimension supplémentaire à prendre en compte dans nos considérations quant à la réponse d'un patient aux β -bloquants périopératoires. Que peut-on retirer de l'étude POISE ? En premier lieu, l'étude POISE ne recommande ni ne déconseille l'utilisation des β -bloquants; son objet est la création d'un équilibre entre les risques et les bienfaits. D'une part, l'incidence d'AVC périopératoires et la mortalité globale augmentent avec les β -bloquants ; d'autre part, l'incidence d'IM périopératoire est réduite. Néanmoins, si l'on se fonde sur les études MaVS, DIPOM, POBBLE, et maintenant POISE, un protocole 'de couverture' impliquant une prophylaxie périopératoire aux β -bloquants pour tous les patients chirurgicaux n'est pas justifié. De plus, les patients présentant des antécédents d'AVC ou d'accidents ischémiques cérébraux transitoires courent un risque plus élevé d'AVC périopératoires lorsqu'ils reçoivent une prophylaxie aux β -bloquants, et leur utilisation devrait être soupesée avec soin. Il faut souligner que seule une nouvelle prophylaxie périopératoire aux β -bloquants a été étudiée dans l'étude POISE. Un clinicien ne devrait en aucun cas interrompre hors contexte un traitement à base de β -bloquants prescrit avant une opération à des patients pour d'autres indications.

Deuxièmement, il existe de nombreux facteurs, parfois contradictoires, à prendre en compte pendant la période périopératoire : l'anémie, les stratégies de conservation du sang, et l'hypotension. Ces facteurs forment un contexte qui diffère d'autres situations dans lesquelles les β -bloquants sont utilisés, et l'étude POISE montre que les effets finaux sont exacerbés dans le cadre d'une prophylaxie périopératoire aux β -bloquants. Dans un tel contexte, bien que les AVC constituent un problème important, l'hypotension et le sepsis sont tout aussi importants, si ce n'est plus, particulièrement s'ils sont potentiellement négligés dans la prise en charge périopératoire.

Enfin, l'étude POISE nous aide à recentrer notre attention sur la nécessité de soins cliniques de qualité durant la période postopératoire.

Remerciements

La communauté anesthésique mondiale a apporté des contributions formidables tout au long de l'étude POISE, et les contributions canadiennes ont été particulièrement importantes. Cette étude n'aurait pu être menée sans l'engagement considérable d'innombrables personnes. Le Dr Yang tient à remercier chaleureusement tous ceux et celles dont le dévouement et les contributions ont soutenu et alimenté cette étude, la plus importante étude périopératoire à ce jour.

References

- 1 POISE Study Group; Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, *et al.* Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1839–47.
- 2 Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 1713–20.
- 3 Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, *et al.* The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1789–94.
- 4 Yang H, Raymer K, Butler R, Parlow J, Roberts R. The effects of perioperative beta-blockade: results of the Metoprolol after Vascular Surgery (MaVS) study, a randomized controlled trial. *Am Heart J* 2006; 152: 983–90.
- 5 Juul AB, Wetterslev J, Gluud C, *et al.* Effect of perioperative beta blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomised placebo controlled, blinded multicentre trial. *BMJ* 2006; 332: 1482.
- 6 Brady AR, Gibbs JS, Greenhalgh RM, Powell JT, Sydes MR. Perioperative beta-blockade (POBBLE) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: results of a randomized double-blind controlled trial. *J Vasc Surg* 2005; 41: 602–9.
- 7 Devereaux PJ, Beattie WS, Choi PT, *et al.* How strong is the evidence for the use of perioperative beta blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2005; 331: 313–21.
- 8 Wallace A, Layug B, Tateo I, *et al.* Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. McSPI Research Group. *Anesthesiology* 1998; 88: 7–17.
- 9 Zaugg M, Bestmann L, Wacker J, *et al.* Adrenergic

- receptor genotype but not perioperative bisoprolol therapy may determine cardiovascular outcome in at-risk patients undergoing surgery with spinal block: the Swiss Beta Blocker in Spinal Anesthesia (BBSA) study: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial with 1-year follow-up. *Anesthesiology* 2007; 107: 33–44.
- 10 Blomqvist I, Westergren G, Sandberg A, Jonsson UE, Lundborg P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of controlled-release metoprolol: a comparison with atenolol. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 33 Suppl: S19–24.
 - 11 Sandberg A, Blomqvist I, Jonsson UE, Lundborg P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of a new controlled-release formulation of metoprolol: a comparison with conventional tablets. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 33 Suppl: S9–14.
 - 12 Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1622–32.
 - 13 Anonymous. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
 - 14 Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
 - 15 Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359–65.
 - 16 Kolsen-Petersen JA, Bendtzen K, Tonnesen E. Infusion of hypertonic saline before elective hysterectomy: effects on cytokines and stress hormones. *Br J Anaesth* 2008; 100: 478–84.
 - 17 Holte K, Foss NB, Andersen J, et al. Liberal or restrictive fluid administration in fast-track colonic surgery: a randomized, double-blind study. *Br J Anaesth* 2007; 99: 500–8.
 - 18 Ragoonanan T, Beattie WS, Mazer D, Lui E, Tait G, Hare G. β -1 Adrenergic antagonism inhibits cerebral tissue oxygen delivery following hemodilution in rats. *Can J Anesth* 2008; 55: 467079 (abstract).
 - 19 Weiskopf RB, Feiner J, Hopf H, et al. Heart rate increases linearly in response to acute isovolemic anemia. *Transfusion* 2003; 43: 235–40.
 - 20 Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7–13.
 - 21 Komajda M, Anker SD, Charlesworth A, et al. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. *Eur Heart J* 2006; 27: 1440–6.
 - 22 Wijeyesundera DN, Beattie WS, Austin PC, Hux JE, Laupacis A. Epidural anaesthesia and survival after intermediate-to-high risk non-cardiac surgery: a population-based cohort study. *Lancet* 2008; 372: 562–9.
 - 23 Johnson JA, Zineh I, Puckett BJ, McGorray SP, Yarandi HN, Pauly DF. Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 44–52.
 - 24 Chen L, Meyers D, Javorsky G, et al. Arg389Gly-beta1-adrenergic receptors determine improvement in left ventricular systolic function in nonischemic cardiomyopathy patients with heart failure after chronic treatment with carvedilol. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17: 941–9.
 - 25 Liggett SB, Cresci S, Kelly RJ, et al. A GRK5 polymorphism that inhibits beta-adrenergic receptor signaling is protective in heart failure. *Nat Med* 2008; 14: 510–7.