

Carvédilol versus métoprolol dans l'insuffisance cardiaque chronique

Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF 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.

Analyse: M.B. Lemiengre, M. Lemiengre

RÉSUMÉ

Question clinique

Existe-t-il une différence en termes de mortalité et morbidité entre un traitement par carvedilol et celui par tartrate de métoprolol chez des patients présentant une insuffisance cardiaque chronique légère à sévère?

Contexte

Les β -bloquants réduisent la mortalité des patients présentant une insuffisance cardiaque chronique et une dysfonction systolique¹⁻⁴. En association avec les diurétiques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), ils constituent la base du traitement de l'insuffisance cardiaque. Le carvedilol possède en plus de l'effet β_1 -bloquant, également un effet α_1 -bloquant avec activité vasodilatatrice. Ce concept est à la base d'une hypothèse d'une supériorité clinique du carvedilol sur les β -bloquants qui ne possèdent qu'un effet β_1 -bloquant.

Population étudiée

Dans quinze pays européens, 341 centres ont recruté des hommes et des femmes présentant une insuffisance cardiaque chronique symptomatique (classes NYHA II à IV). Les critères d'inclusion supplémentaires sont: au moins une hospitalisation pour affection cardiovasculaire dans les deux dernières années, fraction d'éjection <35% et insuffisance cardiaque stable traitée par IEC durant les quatre dernières semaines (sauf contre-indication) et diurétiques (≥ 40 mg de furosémide ou équivalent) durant les deux dernières semaines. Les critères d'exclusion sont: les patients ayant modifié récemment leur traitement (introduction d'une nouvelle classe thérapeutique ou traitement avec un inhibiteur de récepteurs β -adrénergiques ou α -adrénergiques oral dans les deux semaines précédant la randomisation), recours nécessaire à un traitement inotrope intraveineux, traitement avec un inhibiteur calcique, avec amiodarone ou avec un anti-arythmique de la classe I, administration d'un médicament évalué dans cette étude dans les 30 derniers jours, angor instable, infarctus du myocarde, revascularisation coronaire ou accident vasculaire cérébral dans les deux derniers mois, hypertension non contrôlée, maladie valvulaire hémodynamiquement significative, arythmie ventriculaire symptomatique et persistante, grossesse, femmes avec contraception inadéquate, abus de drogues ou d'alcool, mauvaise observance thérapeutique et présence d'une autre maladie systémique sévère pouvant compliquer le traitement et réduire l'espérance de vie. Les

patients chez qui les β -bloquants sont contre-indiqués sont également exclus. Finalement 3 029 hommes (80%) et femmes d'un âge moyen de 62 ans (ET 11) sont inclus dans l'étude. Près de la moitié des patients présentent une classe NYHA II et l'autre moitié une classe NYHA III. La fraction d'éjection moyenne est de 26%.

Protocole d'étude

Dans cette étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, les patients sont répartis soit dans un groupe (n=1 511) recevant deux fois par jour 3,125 mg de carvedilol, soit dans un groupe (n=1 518) qui reçoit deux fois par jour 5 mg de tartrate de métoprolol. Cette dose de départ est ensuite titrée toutes les deux semaines, pour atteindre une dose de respectivement 25 mg de carvedilol (deux fois par jour) et 50 mg de tartrate de métoprolol (deux fois par jour). Ensuite les patients sont réévalués tous les quatre mois.

Mesure des résultats

Le critère de jugement primaire est la mortalité totale (cardiovasculaire et non cardiovasculaire). Le comité scientifique de l'étude, qui ignorait les résultats intermédiaires, a rajouté dans un deuxième temps un critère composite de mortalité totale et de nombre d'hospitalisations (quelle qu'en soit la raison) comme critère d'évaluation primaire. Il souhaitait ainsi permettre une comparaison des résultats de cette étude avec ceux de l'étude MERIT-HF. Les auteurs ont calculé qu'il fallait enregistrer 1 020 décès pour pouvoir constater une réduction de risque de 20% avec une puissance de 80%. L'analyse des résultats est faite en intention de traiter.

Résultats

La durée moyenne du suivi est de 58 mois. Les sorties d'étude sont de 33 patients. Les résultats sont repris dans le *tableau 1*. Pas de différence constatée en incidence d'effets indésirables entre les deux groupes. Une bradycardie sévère et une hypotension sont survenues chez 3% des patients.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que, dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique, le carvedilol réduit significativement le risque de mortalité totale et cardiovasculaire en comparaison avec le tartrate de métoprolol.

Financement

F Hoffmann La Roche et GlaxoSmithKline.



Conflits d'intérêt

Dix des treize auteurs sont consultants ou orateurs, avec défraiements de frais de voyage et fonds de recherche, pour une ou plusieurs firmes pharmaceutiques. Les membres

des comités locaux sont payés pour leur participation à des concertations en rapport avec cette étude. Des représentants du sponsor siégeaient dans le comité scientifique.

Tableau 1: Carvédilol versus tartrate de métoprolol dans l'insuffisance cardiaque chronique (suivi de 58 mois): résultats de l'étude COMET⁷.

	Carvédilol n (%)	Métoprolol n (%)	Rapport de Hasards (IC à 95%)	RRR (IC à 95%)	NNT (IC à 95%)
N	1 511	1 518			
Mortalité totale	512 (34)	600 (40)	0,83 (0,74 - 0,93)	0,14 (0,05 - 0,21)	19 (12 - 46)
Mortalité cardiovasculaire	438 (29)	534 (35)	0,80 (0,70 - 0,90)	0,17 (0,08 - 0,26)	15 (10 - 31)
Mortalité totale et hospitalisations	1 116 (74)	1 160 (76)	0,94 (0,86 - 1,02)		NS
Mortalité non-cardiovasculaire	74 (5)	66 (4)	1,08 (0,77 - 1,50)		NS

DISCUSSION

Comparabilité des dosages

Cette étude satisfait aux critères d'une bonne étude clinique randomisée: les caractéristiques des patients des deux groupes sont fort comparables, la mise en aveugle de tous les intéressés est parfaite et la période de suivi est suffisamment longue, l'évaluation de la taille de l'échantillon pour atteindre une puissance suffisante est correcte, le rapport limpide. Le critère d'évaluation primaire choisi, la mortalité totale, permet de comparer les résultats de l'étude à ceux de précédentes études.

Cette étude atteint-elle pour autant le but recherché?

Aux doses utilisées dans l'étude, la supériorité du carvédilol sur le tartrate de métoprolol est statistiquement parfaitement montrée. Les propriétés attribuées au carvédilol (amélioration majorée de la fraction d'éjection, effet anti-oxydant, amélioration de la fonction endothéliale et de la sensibilité à l'insuline) pourraient-elles réellement engendrer une plus longue survie du patient présentant une insuffisance cardiaque chronique? Si oui, ce bénéfice aurait été remarquable et il n'y aurait plus eu de discussions a posteriori sur les doses utilisées pour les différents produits. Les chercheurs ont opté pour les doses usuelles de carvédilol, notamment une dose initiale prudente et une majoration titrée ensuite en fonction de la clinique jusqu'à un maximum de 25 mg deux fois par jour. Ce sont des dosages expérimentés dans des études antérieures^{1,5}. Le choix pour le métoprolol est celui de la forme à action rapide, le tartrate, titré ici jusqu'à 50 mg deux fois par jour. Ce choix a été basé sur l'étude MDC⁶, alors que l'étude la plus importante^{2,3} a choisi le succinate de métoprolol avec action retardée. Cette différence de galénique peut-elle expliquer une différence dans les résultats? Dans les études MDC et MERIT-HF la fréquence cardiaque a diminué respectivement de 14 et 15 pulsations par minute, alors que celle du groupe métoprolol dans l'étude COMET a baissé en moyenne de 11,7 pulsations par minute. Durant les seize premiers mois de l'étude, la chute de la fréquence cardiaque dans le groupe

carvédilol est de 13,3 pulsations par minute (différence significative). Une conversion de la dose moyenne de métoprolol montrerait donc une différence importante de doses moyennes utilisées entre les études COMET et MERIT-HF.

Enjeux commerciaux

Ces différences sont suffisantes pour justifier une cote insatisfaisante. Lors de l'élaboration d'études comparant des médicaments analogues pour une indication précise, le protocole de l'étude doit être correct tant pour le choix de l'intervention que pour celui du critère d'évaluation. Un doute quant à l'utilisation d'un médicament en dose sub-optimale provoque la perte de crédibilité de l'étude, surtout dans un contexte où le sponsor principal est partie prenante. L'interprétation de l'étude peut, en effet, avoir d'importantes conséquences commerciales. L'étude ALL-HAT a en effet souligné l'utilité d'études cliniques pharmacologiques comparatives à grande échelle. Ce type d'étude peut également être intéressant pour d'autres problèmes. En raison de l'ampleur de telles études et de leurs conséquences commerciales typiques, il est important que ce soit des centres d'études indépendants qui aient l'occasion de réaliser de telles recherches.

Traitement de l'insuffisance cardiaque

Le traitement de référence des patients présentant une insuffisance cardiaque chronique est un IEC⁸, un diurétique (la spironolactone pour les classes NYHA III et IV⁹) et éventuellement la digoxine. Diverses études montrent que, chez des patients avec insuffisance cardiaque de classe NYHA II et III, l'adjonction d'un β -bloquant (carvédilol, bisoprolol, métoprolol SR) peut améliorer la survie (voir tableau 2). Seul le carvédilol a également montré ce bénéfice pour les patients de classe NYHA IV^{5,9}. Lors de l'initiation de ce traitement, il faut tenir compte des contre-indications et titrer prudemment la dose sous contrôle de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et du poids du patient jusqu'à atteindre la dose cible spécifique à chaque médicament.

Tableau 2: Comparaison des résultats de différentes études sur l'effet des β -bloquants sur le critère d'évaluation «mortalité totale» en cas d'insuffisance cardiaque chronique.

Etude	β -bloquant	Classe-NYHA	Placebo %	Intervention %	RR/HR (IC à 95%)	NST
US Carvedilol-HF 1996 ¹	Carvédilol	II en III	7,8	3,2	0,35 (0,20 – 0,61)	22
CIBIS-II 1999 ⁴	Bisoprolol	II en III	17,3	11,8	0,66 (0,54 – 0,81)	19
MERIT-HF 1999 ^{2,3}	Métoprolol CR/XL	II en III	11	7,2	0,66 (0,53 – 0,81)	27
BEST 2001 ¹¹	Bucindolol	III	30	33	NS	NS
COPERNICUS 2001 ^{5,10}	Carvédilol	IV	19	11	0,65 (0,52 – 0,81)	15

CONCLUSION



Cette étude montre que, chez des patients présentant une insuffisance cardiaque chronique (classe NYHA II et III), le carvedilol à la dose étudiée (2 x 25 mg/jour) procure une plus grande réduction de mortalité que le tartrate de métoprolol pour la dose étudiée (2 x 50 mg/jour). La forme galénique étudiée (à action rapide) de tartrate de métoprolol n'est pas disponible en Belgique. Cette étude confirme ce que nous savions déjà à propos des β -bloquants dans le traitement de l'insuffisance cardiaque: le métoprolol, le bisoprolol et le carvedilol prolongent la survie de patients présentant une décompensation cardiaque chronique.

Références

- Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
- MERIT-HF Study Group. 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.
- Duprez D. Metoprolol bij chronisch hartfalen. *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;29:318-321.
- CIBIS II investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
- Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993;342:1441-6.
- Furberg CD, Psaty BM. Commentary on "Carvedilol was more effective than metoprolol tartrate for lowering mortality in chronic heart failure". *EBM* 2004;9:14. Comment on: 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.
- McKelvie R. Heart failure. *Clin Evid* 2004;12:115-43.
- Lemiengre M. Spironolactone bij hartfalen. *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;29:322-6.
- Krum H, Roecker EB, Mohacs P et al. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure. Results from the COPERNICUS study. *JAMA* 2003;289:712-8.
- The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1659-67.

Noms de marque

Bisoprolol: Bisoprolol EG[®], Bisoprolol Sandoz[®], Bisoprolol Teva[®], Bisoprolol-Ratiopharm[®], Bisoprotop[®], Docbisopro[®], Emconcor[®], Isoten[®], Merck-bisoprolol[®]

Bucindolol: non commercialisé en Belgique

Carvédilol: Carvedilol Bexal[®], Carvedilol EG[®], Carvedilol Sandoz[®], Carvedilol-Ratiopharm[®], Dimitone[®], Doc carvedilol[®], Kredex[®], Merck-carvedilol[®]

Tartrate de métoprolol: Lopresor[®], Metoprolol Teva[®], Seloken[®]

Succinate de métoprolol: Selozok[®]

Références de l'éditorial, voir p. 83

- Lemiengre M. Spironolactone en hartfalen. *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;29:322-6.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
- Schepkens H, Vanbolder R, Billiow JM. Life threatening hyperkalaemia during combined therapy with ACE inhibitors and spironolactone: an analysis of 25 cases. *Am J Med* 2001;110:438-41.
- Svenson M, Gustafsson F, Galatius S. Hyperkalaemia and impaired renal function in patients taking spironolactone for congestive heart failure: retrospective study. *BMJ* 2003;327:1141-2.
- Wrenger E, Müller R, Moesenthin M et al. Interaction of spironolactone with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers: analysis of 44 cases. *BMJ* 2003;327:147-9.
- Juurink DN, Mamtani MM, Lee DS. Rates of hyperkalaemia after publication of the RALES. *N Engl J Med* 2004;351:543-51.
- Bozkurt B, Agoston I, Knowlton AA. Complications of inappropriate use of spironolactone in heart failure: when an old medicine spirals out of new guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:211-4.
- Vandenbroucke JP. When are observational studies as credible as randomised trials? *Lancet* 2004;363:1728-31.