

COMET – Direktvergleich zweier Betablocker zeigt Überlegenheit

Mit Carvedilol leben
Herzinsuffizienzpatienten länger

STRASBOURG – Der erste Direktvergleich zweier Betablocker bei Herzinsuffizienz hat einen eindeutigen Sieger gekürt. Carvedilol verhindert signifikant um 17 % mehr Todesfälle als das β 1-selektive Metoprolol, ergab die COMET*-Studie. Anders ausgedrückt: Unter Carvedilol überleben die Patienten im Median 1,4 Jahre länger als mit einer Metoprololtherapie.

Die beim europäischen *Heart-Failure-Kongress* in Strasbourg erstmals öffentlich vorgestellten Ergebnisse dieser bisher grössten und längsten Herzinsuffizienzstudie sorgten für Aufsehen. Studienleiter Professor Dr. Philip Poole-Wilson, London, zog in Strasbourg ein eindeutiges Fazit aus der COMET¹-Studie: „Carvedilol muss in Zukunft der bevorzugte Betablocker bei Herzinsuffizienz sein.“ Und sein Kollege Professor

Dr. Karl Swedberg, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg, stimmte ihm zu: „Wenn man sich für einen Betablocker entscheidet, sollte der bevorzugte nach dieser Studie Carvedilol sein!“

Die europäische Multizenterstudie war von einem unabhängigen Steering-Komitee aus international anerkannten Experten geplant, überwacht und ausgewertet worden. Die wichtigsten Resultate: Im Vergleich

zu Metoprolol senkt Carvedilol (Dilatrend®) die jährliche Sterberate bei Herzinsuffizienz von 10,0 auf 8,3 %. Etwas mehr als 1500 Patienten befanden sich in jeder Therapiegruppe. Während der insgesamt 58 Monate Beobachtungszeit starben 512 Patienten, die Carvedilol, und 600, die Metoprolol erhielten – eine signifikante Differenz von 17 %. Bereits nach sechs Monaten begannen sich die Mortalitätskurven der beiden Gruppen zu trennen.

Als NNT (Number Needed to Treat) formuliert: Erhalten 59 Herzinsuffizienzpatienten ein Jahr lang Carvedilol anstelle von Metoprolol, verhindert dies einen Todesfall. „Dies entspricht in etwa dem Benefit, der mit β 1-selektiven Rezeptorenblockern oder auch mit ACE-Hemmern im Vergleich zu Placebo in ähnlichen Patientenpopulationen erreicht wurde“, betonen die Autoren in der im *Lancet*¹ publizierten Studie.

Die COMET-Studie begann im Dezember 1996. Die Teilnehmer waren im Median 62 Jahre alt, befanden sich zu über 95 % im NYHA-Stadium II und III, und die mittlere Auswurfraction lag bei 26 %. Das Follow-up umfasste insgesamt über 14 000 Patientenjahre. Zu Metoprolol oder Carvedilol wurden zusätzlich fast immer ein Diuretikum und ein ACE-Hemmer gegeben. Primäre Endpunkte der Studie waren die

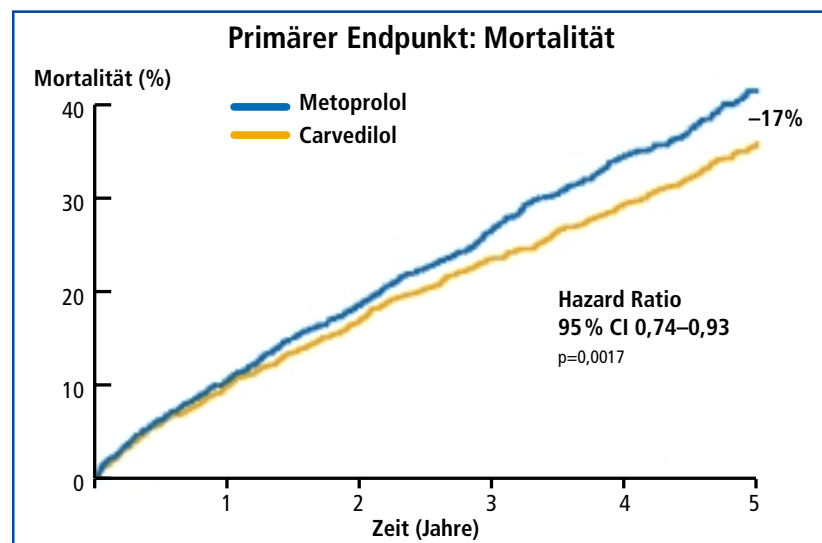
Gesamtmortalität und die Kombination von Mortalität und Hospitalisierungen, egal welcher Ursache. Die Studie wurde beendet, als, wie zuvor festgelegt, mehr als 1020 Patienten gestorben waren.

Die Unterschiede in der Mortalität, die nach der Entblindung deutlich wurden, „waren grösser als erwartet“, bekannte Prof. Poole-Wilson in Strasbourg: Während die Sterberate am Ende unter Metoprolol 39,5 % betrug, lag sie unter Carvedilol (Dilatrend®) bei 33,9 %. Im zweiten primären Endpunkt „Tod oder Hospitalisierung“ ergab sich eine nicht signifikante Differenz von 6,3 %. Dies überraschte aber nicht, so

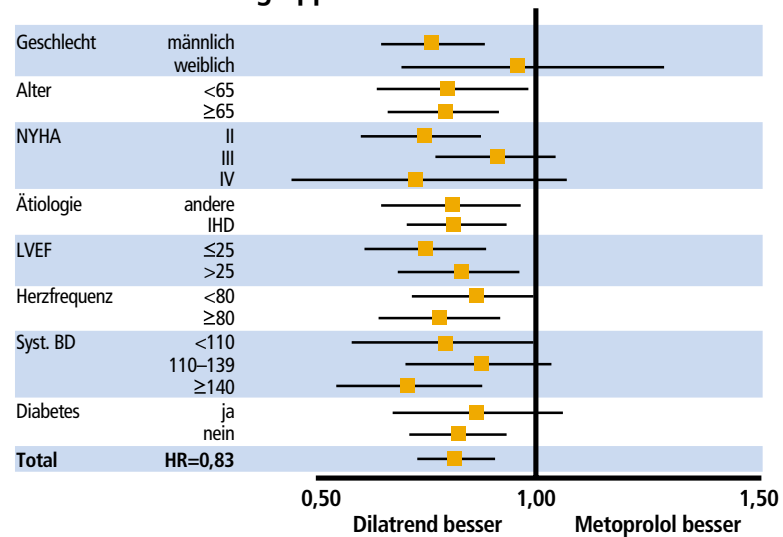
Prof. Poole-Wilson. Denn während der langen Studiendauer mussten fast alle Patienten mindestens einmal ins Spital. Die kardiovaskuläre Mortalität, ein sekundärer Endpunkt, war unter Carvedilol wiederum hochsignifikant um 20 % geringer als unter Metoprolol ($p=0,0004$).

Der britische Kardiologe betonte die Relevanz der Ergebnisse: „Der signifikante Überlebensvorteil unter Carvedilol kann jedes Jahr Tausende geretteter Leben bedeuten. Die Resultate haben grosse Bedeutung für die klinische Praxis!“

Am Ende von COMET, allerdings noch bevor die Ergebnisse ausgewertet waren, stellte man es den Untersuchern frei, ihre Patienten nun offen entweder mit Carvedilol oder mit Metoprolol weiter zu behandeln. Die Erfahrungen aus dieser Poststudienphase zeigen, so Prof. Poole-Wilson in Strasbourg: Wer zuvor verblindet Metoprolol bekommen hatte, danach aber mit Carvedilol weiter behandelt wurde, war während der Umstellung keinem erhöhten Risiko für unerwünschte Effekte ausgesetzt.



Mortalität nach Subgruppen



Was bedingt die bessere Prognose unter Carvedilol?

Umfassender Schutz zahlt sich aus

STRASBOURG – Drei Betablocker haben ihre Wirksamkeit bei chronischer Herzinsuffizienz in grossen Mortalitätsstudien belegt: Bisoprolol, Metoprolol und Carvedilol. Die COMET-Studie sollte klären, ob es klinisch relevante, für die Prognose wichtige Unterschiede zwischen den drei Wirkstoffen gibt. Nachdem Carvedilol in der Studie Metoprolol signifikant überlegen war, suchen Experten nun nach Erklärungen.

Die COMET-Studie belege, dass es zwischen den Betablockern einen Unterschied gebe, sagte Studienleiter Professor Dr. Philip Poole-Wilson, London, bei der Prä-

sentation in Strasbourg. Was die entscheidende Prognosedifferenz verursacht, lasse sich aus COMET aber nicht ableiten.

Für Professor Dr. Milton Packer, New York, hat die Studie den Beweis erbracht, dass Carvedilol (Dilatrend®) über die β 1-Rezeptorblockade hinaus noch Eigenschaften hat, von denen die Patienten prognostisch profitieren. Wahrscheinlich gelingt es mit Carvedilol, das im Gegensatz zu Metoprolol und Bisoprolol zusätzlich noch β 2- und α 1-Rezeptoren blockiert, das Myokard umfassender vor den toxischen Einflüssen des aktivierten sympathischen Nervensystems, speziell vor zu hohen Noradrenalinspiegeln, zu schützen, spekulierte der amerikanische Experte bei einem Satelliten-symposium von Roche anlässlich

des *Heart-Failure-Kongresses*. Allerdings hat Carvedilol noch andere Effekte. So wirkt es z.B. antioxidativ und antiproliferativ.

Kritisch hinterfragt wurde, ob die getesteten Dosierungen und Formulierungen der beiden Betablocker tatsächlich äquivalent waren. Die in der Studie im Mittel verabreichte Tagesdosis betrug bei Carvedilol 42 mg (Ziel: 50 mg) und bei Metoprolol, das wie in der MDC-Studie² als Tartrat verabreicht wurde, 85 mg (Ziel: 100 mg). Das in der später begonnenen MERIT-HF-Studie³ verwendete Metoprololsuccinat, das einmal täglich gegeben wird, habe ihnen damals nicht zur Verfügung gestanden, berichtete Prof. Poole-Wilson.

Beide Betablocker wurden zweimal täglich verabreicht. Die Dosie-

rungen seien vom Steering-Komitee im Verhältnis zwei zu eins gewählt worden, um eine möglichst gleiche β 1-Blockade unter beiden Substanzen zu erreichen, so der britische Experte. Nach seiner Ansicht ist dies auch gelungen. Denn im Studienverlauf gab es nur geringe Unterschiede zwischen den Therapiegruppen in der Herzfrequenz- und Blutdrucksenkung.

Die in COMET verwendeten Dosierungen entsprechen zudem den Gepflogenheiten in der Praxis, erläuterte Professor Dr. Martin Wehling, Direktor des Instituts für klinische Pharmakologie der Universität Heidelberg. Im Schnitt erhalten Herzinsuffizienzpatienten eine tägliche Metoprololdosis von nur 75 mg, berichtete er.⁴ „Die Studie hat die Wirklichkeit gut abgebildet.“

„Wir sollten die Patienten auf Basis von Fakten und Evidenz behandeln“, forderte Prof. Poole-Wilson. Und COMET habe eindeu-

tige Belege für die Überlegenheit von Carvedilol unter den getesteten Bedingungen geliefert. Man könne natürlich hoffen, auch mit Metoprolol in höherer Dosis mehr Leben zu retten, argumentierte Prof. Packer. „Aber wenn Sie Carvedilol einsetzen, ist dies nicht nur Hoffnung, sondern Evidenz!“

* COMET: Carvedilol Or Metoprolol European Trial

¹ Poole-Wilson PA 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(9377): 7–13

² Waagstein F et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 1993; 342(8885): 1441–1446

³ Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) *Lancet*; 1999; 353(9169): 2001–7

⁴ Komajda M et al. The EuroHeart Failure Survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J* 2003; (5): 464–74