

Carvedilol oder Metoprolol - kein wesentlicher Unterschied bei der Therapie der Herzinsuffizienz? Die COMET-Studie

Beta-Blocker haben sich als ein wichtiger Teil der Behandlung der Herzinsuffizienz durchgesetzt. Aber welche Substanz ist die beste? Wir haben bedauert, daß es bisher keinen direkten Vergleich gab (1). Es war allerdings aufgefallen, daß in den drei Studien, die dazu führten, daß international und national Carvedilol, Metoprolol und Bisoprolol empfohlen werden, die Reduktion der Sterblichkeit sehr ähnlich war, nämlich in der MERIT-HF-Studie (2) mit Metoprolol CR/XL 200 mg -34%, in der CIBIS-II-Studie (3) mit Bisoprolol -34% und in der COPERNICUS-Studie (4) mit Carvedilol 100 mg -35%. Auch in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung werden die drei Beta-Blocker empfohlen (5) und zwar mit folgenden Ziel-Dosierungen: Metoprolol 2 mal 100 mg/d, Carvedilol zweimal 25 mg/d und Bisoprolol einmal 10 mg/d. Man konnte davon ausgehen, daß die Wirkungsunterschiede zwischen den Substanzen klinisch nicht relevant sind. Nun will uns die COMET-Studie eines Besseren belehren (6).

In einer multizentrischen, randomisierten Anordnung wurden 1511 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) zusätzlich zur üblichen Basistherapie mit zweimal 25 mg/d Carvedilol bzw. zweimal 50 mg/d Metoprololtartrat behandelt. Ausgewertet wurde als primärer Endpunkt die Gesamtletalität und als Kombinationsendpunkt die Gesamtletalität und Aufnahmehäufigkeit im Krankenhaus. Die Studie lief von Dezember 1996 bis Januar 1999 (letzter Einschluß), und die letzte Nachbeobachtung war im November 2002. Im Mittel wurde jeder Patient 58 Monate beobachtet.

Ergebnisse: Gesamtletalität Carvedilol vs. Metoprolol 34% vs. 40% ($p = 0,002$); kardiovaskuläre Sterblichkeit 29% vs. 35% ($p = 0,0004$); nicht-kardiovaskuläre Sterblichkeit 5% vs. 4%. Gesamtletalität und Krankenhausaufnahmen 74% vs. 76% ($p = 0,122$). Die "Überlegenheit" von Carvedilol war unabhängig von Geschlecht, Alter, Schweregrad der Herzinsuffizienz, Herzfrequenz, Blutdruck und Diabetes.

Trotzdem können diese Ergebnisse nicht überzeugen. Es ging ja darum zu zeigen, daß Carvedilol bei gleicher Betarezeptoren-blockierender Potenz wegen zusätzlicher

Wirkungen (Alpha-1-Blockade und Vasodilatation) bessere Ergebnisse erzielen kann. Um dies nachzuweisen, muß die Blockade der Betarezeptoren in beiden Untersuchungsarmen gleich sein. Das war im COMET nicht der Fall. Unter Carvedilol war die Herzfrequenz überwiegend niedriger als unter Metoprolol. Zudem ist festzustellen, daß die Herzfrequenz im COMET unter Metoprolol (100 mg/d) um 11,7 gegenüber dem Ausgangswert reduziert war, bei MERIT-HF (200 mg/d) um 14 Schläge. Die heutige Empfehlung für die Zieldosis von 200 mg/d beruhen auf den Ergebnissen von MERIT-HF. Mit 2 mal 50 mg/d war Metoprolol im COMET unterdosiert. Das gute Ergebnis für Carvedilol war programmiert. Darauf machten Kenner der Materie schon aufmerksam, bevor die Ergebnisse veröffentlicht waren (7). Auch ein Editorial im selben Heft hält aus diesem Grunde die Überlegenheit von Carvedilol für nicht nachgewiesen (8).

Fazit: Die Ergebnisse der COMET-Studie haben zwar formal eine gering günstigere Wirkung von Carvedilol versus Metoprolol hinsichtlich Gesamtletalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz gezeigt. Sie sind aber nicht als Überlegenheit der Substanz selbst zu deuten, da die betablockierenden Wirkungen in beiden Gruppen durch Unterdosierung von Metoprolol nicht gleich waren.

Literatur

1. AMB 2002, **36**, 72.
2. MERIT-HF = **ME**toprolol CR/XL **R**andomized **I**ntervention **T**rial in Heart Failure: Lancet 1999, **353**, 2001; s.a. AMB 1999, **33**, 75b.
3. Lechat, P., et al. (CIBIS-II = **C**ardiac **I**nsufficiency **B**isoprolol **S**tudy-II): Lancet 1999, **353**, 9 und 1360; s.a. AMB 1999, **33**, 21b und 2001, **35**, 57.
4. Packer, M., et al. (COPERNICUS = **C**arvedilol **O**l **P**rospective **R**andomized **C**umulative **S**urvival Study): N. Engl. J. Med. 2001, **344**, 1651; s.a. AMB 2001, **35**, 42.
5. www.dgkardio.org/Leitlinien
6. Poole-Wilson, P.A., et al. (COMET = **C**arvedilol **O**r **M**etoprolol **E**uropean **T**rial): Lancet 2003, **362**, 7.
7. Klein, L., et al.: Am. J. Cardiol. 2003, **91**, 18F.
8. Darglie, H.J.: Lancet 2003, **362**, 2.